

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Störungen der Leberfunktion
unter besonderer Berücksichtigung
des Kohlenhydratstoffwechsels
bei Patienten mit verschiedenen internen
Erkrankungen im Vergleich zu Polyarthritikern

von

MARGARETE HEINSIUS

München 1963+

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Seitz

Störungen der Leberfunktion unter besonderer Berücksichtigung des Kohlenhydratstoffwechsels bei Patienten mit verschiedenen internen Erkrankungen im Vergleich zu Polyarthritikern.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Margarete Heinsius

aus

München

1964

Aus der Medizinischen Fakultät der Universität München
München, Professor Dr. W. Seitz

Ergebnisse der Laboruntersuchung über den Gehalt an
Stickstoff im Harn bei verschiedenen Krankheiten
von Dr. R. Bachmann

Die vorliegende Arbeit ist eine Zusammenfassung der
Ergebnisse der Untersuchungen über den Gehalt an
Stickstoff im Harn bei verschiedenen Krankheiten
von Dr. R. Bachmann.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. R. Bachmann

Tag der mündlichen Prüfung: 3. 3. 64

Meiner Mutter gewidmet

Meiner Mutter gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Problematik	Seite 5
Eigene Untersuchungen	Seite 31
I. Angewandte Untersuchungsmethoden	Seite 31
II. Krankengut	Seite 33
III. Ergebnisse	Seite 34
Diskussion	Seite 42
Zusammenfassung	Seite 48
Literaturverzeichnis	Seite 49

P r o b l e m a t i k

In der Literatur wird mehrfach das Bestehen von Leberstoffwechselstörungen und histologischen Veränderungen des Lebergewebes bei Patienten mit chronischer Polyarthritidis diskutiert. G r o s s (45) und J e s s a r (54) machen besonders auf diese Zusammenhänge aufmerksam und stellen der viszeralen Manifestation der akuten Polyarthritidis am Herzen die Beteiligung von Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark bei der chronischen Polyarthritidis gegenüber. Auch M a r t i n i (72) und S c h m e n g l e r (107) weisen eindrücklich auf Zusammenhänge zwischen Morphologie und Funktion der Leber und dem Ablauf rheumatischer Erkrankungen hin. Es werden in der Literatur zahlreiche Untersuchungsergebnisse beschrieben, die die Häufung von Leberfunktionsstörungen zu bestätigen scheinen. Auch wird wiederholt auf Kohlenhydratstoffwechselstörungen im Gefolge der chronischen Polyarthritidis hingewiesen (8, 86, 112), ohne daß in allen Arbeiten die Frage der Ursache einer primären Leberstoffwechselstörung näher untersucht wurde.

Im Einzelnen wird über folgende Untersuchungsergebnisse berichtet, die zu der Annahme einer Leberstoffwechselstörung bei chronischen Polyarthritidern führten. S c h m e n g l e r (103, 105, 107) erwähnt neben häufigem Nachweis von Urobilino-gen im Harn eine positive Takata-Reaktion bei der chronischen Polyarthritidis in 75% der Fälle. Diese Ergebnisse werden von S c h m i d (109) bestätigt, der in 63% seiner chronischen Polyarthritidiker eine positive Takata-Reaktion fand. Beide Autoren bestätigen damit frühere Ergebnisse von B a c h e r t (5), der bereits häufig positive Takata-Reaktionen bei Polyarthritidern beschrieb. Auch S e i t z (111) führt eine Angabe von W e i t z m a n n an, der in 24% seiner chronischen Polyarthritidiker eine positive Takata-Reaktion fand. T a u b n e r (118) beschreibt in 51,7% seiner chronischen Polyarthritidiker einen positiven Ausfall der Takata-Reaktion.

Nach S c h m i d (109) ist bei chronischer Polyarthrititis das Weltmann'sche Koagulationsband im akuten Stadium verkürzt und in Remissionsphasen verlängert. Weiterhin werden positive Befunde bei Durchführung der Goldsol-Reaktion, des Kephalin-Cholesterin-Flockungstestes, der Thymoltrübungsreaktion und der Zinksulfatreaktion mitgeteilt (4, 13, 99, 118).

Serumelektrophoretische Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis ergaben eine Albuminverminderung und eine Globulin- und Fibrinogenvermehrung (4, 79, 100, 115, 117). Die hauptsächliche Globulinvermehrung fand sich in der Euglobulinfraktion (21) und hier besonders im Bereich der α_2 - und γ -Globulinfraktion (107). V o i t (124) ordnet die α_2 -Erhöhung den mehr exsudativen und die γ -Globulinvermehrung den mehr produktiven Krankheitsbildern zu.

L e f k o v i t s und F a r r o w (61) beschreiben eine leichte Verminderung der Prothrombinsynthese in 20% ihrer Fälle, T a u b n e r (118) in 10% seiner Fälle von chronischer Polyarthrititis.

D a r b y schließt auf Grund seiner Untersuchungen über die Koproporphyrinausscheidungen auf das Vorliegen einer leichten Leberschädigung in einem Drittel seiner Fälle mit chronischer Polyarthrititis (19).

Pathologische Werte im Hippursäuretest bei Rheumatikern wurden von L ö v g r e n (65), R o y und Mitarbeitern (99) und L a i n e und Mitarbeitern (60) gefunden.

Auch die Fähigkeit der Leber, Farbstoffe auszuschcheiden, schien bei der chronischen Polyarthrititis in mehreren Fällen gestört zu sein. So berichten R a w l s und Mitarbeiter über eine Retention von intraduodenal appliziertem Azorubin-S bei 15% ihrer Fälle (95). Diese Befunde wurden von S c h m e n g l e r bestätigt, der in 30% seiner Fälle die Azorubin-Probe positiv fand (107). Eine vermehrte Farbstoffretention bei Anwendung

des Bromsulphaleintestes in 20 - 25% der Fälle wurde von Darby (19), Lefkovits und Farrow (61) und Movitt und Davis (79) beschrieben. Auch Laine und Mitarbeiter fanden in 17% ihrer Fälle (60), Taubner (118) in 72,4% seiner Fälle, eine Bromsulphaleinretention. Schmengler (107) macht außerdem auf positive Ergebnisse bei Durchführung der Bilirubinbelastungsprobe aufmerksam.

Einen wesentlichen Beitrag zur Frage der Leberschädigungen bei chronischer Polyarthrits liefern histologische Untersuchungen des Lebergewebes. Bereits Klinge (59) beschrieb knötchenartige, umschriebene, oft auch landkartenartig zusammenhängende Abschnitte, in denen die Leberzellen in eine hyaline oder fibrinoide Masse verwandelt sind und zwischen sich, entsprechend den Kapillarlichtungen, mehrkernige weiße Blutzellen, große einkernige Zellen und angeschwollene Kapillarendothelien fassen. Auch Poynton und Schlesinger (92) sahen schwerste Veränderungen der Leber. Diese Befunde beziehen sich allerdings auf das Sektionsmaterial von an akuten Polyarthritiden verstorbenen Patienten. Die Befunde einer histologischen Leberschädigung wurden durch die bioptischen Untersuchungen Schmengler's (107, 104, 106) auch bei der chronischen Polyarthrits bestätigt. Er fand Leberverfettung, Reaktionen der Kupffer'schen Sternzellen, periportale Infiltrate und manchmal auch Nekrosen im Lebergewebe. Weiterhin wurden Gewebsuntergang, Zellinfiltrationen der periportalen Felder, perivaskuläre Reaktionen und verschiedentlich auch Hämosiderinspeicherung beobachtet. Es war teilweise sogar zu bindegewebigen Reaktionen mit Vermehrung der Gitterfasern, Rundzellinfiltrationen und zu völligem Umbau im Sinne der Zirrhose gekommen. Diese Untersuchungen Schmengler's wurden von Trutschel (120) nachkontrolliert und bestätigt. Auch Bingen und Stoltz führen entsprechende Befunde an (9). Lövgren (65) fand bei seinem Sektionsmaterial chronischer Polyarthritiker

in 42% eine Fettleber, in 10,7% eine Leberzirrhose und in 8% der Fälle eine Leberamyloidose. Dagegen fand er im Durchschnitt des Obduktionsmaterials nur 2% Fettlebern, 3% Leberzirrhosen und 1% Amyloidosen. Auch S c h m i d (109) weist auf Untersuchungen von B a s l e r und V o l h a r d und B a s l e r (7,125) hin, nach denen in einem beträchtlichen Prozentsatz chronischer Polyarthritiker eine Leberzirrhose gefunden wurde. Von 30 bioptisch kontrollierten Kranken teils mit rheumatischer Anamnese, teils mit manifester chronischer Polyarthrititis fand S c h m e n g l e r (107) in 70% der Fälle auch palpatorisch eine Lebervergrößerung, wie sie bereits P r i b a m (93) beschrieb. Laparoskopisch zeigten diese Fälle häufig eine mangelnde Spiegelung der Leberkapsel, eine unregelmäßige Oberfläche oder feine Höckerung. Nicht selten zeigten sich auch ausgesprochene Schwielen und perihepatische Verwachsungen. Entgegen diesen deutlichen Leberbefunden sahen M o v i t t und D a v i s (80) sowie L e f k o v i t s und F a r r o w (62) in ihrem Material nur geringfügige Abweichungen vom normalen morphologischen Bild. T a u b n e r (118), der von 29 Fällen mit chronischer Polyarthrititis in 10 Fällen einen pathologischen und in 19 Fällen einen normalen bioptischen Leberbefund feststellte, konnte keine Relation zwischen Ausfall der Leberfunktionsproben und morphologischem Befund finden. Auch weitere Untersuchungen mit einer Erhöhung der Fallzahl erbrachten diesbezüglich keine neuen Gesichtspunkte (119). Im Gegensatz zu K a l k (57), der bei seinen Leberkranken kaum normale histologische Befunde bei krankhaften Leberproben sah, wurde von T a u b n e r (118) bei seinen Polyarthritikern dieser Zusammenhang in vielen Fällen nicht gefunden.

Die Störungen des Zuckerstoffwechsels finden ihren Ausdruck in einem pathologischen Ausfall der Galaktoseprobe, wie er von M a n e t t i und R i v a n o (70) und G a m p und Mitarbeitern (37), sowie L a i n e und Mitarbeitern (60) beschrieben wird. Hierbei geben G a m p und Mitar-

beiter in 23% und L a i n e und Mitarbeiter in 41% ihrer Fälle, T a u b n e r (118) dagegen nur in drei von 29 Fällen ein pathologisches Ergebnis an. Diese Ergebnisse wurden in jüngster Zeit von E u l e (29) bestätigt, die in 24% ihrer serologisch gesicherten chronischen Polyarthritiker einen pathologischen Ausfall der Galaktosebelastungsprobe sah. F l y n n und I r i s h (33), P e m b e r t o n und F o r s t e r (86) und W e l l s und Mitarbeiter (131), sowie B a u e r und Mitarbeiter (8) und S h o r t (112) beschreiben einen verlangsamten Rückgang des Blutzuckerspiegels nach oraler oder intravenöser Glukosebelastung. Auch diese Befunde wurden mit 20% positiven Ausfällen bei oraler Glukosebelastungsprobe von E u l e (29) bestätigt. Untersuchungen von R o y und Mitarbeitern (99) ergaben, daß auch die Fruktosetoleranz bei chronischen Polyarthritikern in etwa 60% der Fälle pathologische Werte ergab. Untersuchungen über den Ausfall des Tolbutamidtestes bei chronischen Polyarthritikern zeigten nach den Befunden von E u l e (29) unter Berücksichtigung unserer Bewertung in 4%, beziehungsweise unter Einbeziehung der verzögerten Reaktionen in 24% der Fälle einen pathologischen Ausfall.

Die Zeichen der Kohlenhydratintoleranz bei der chronischen Polyarthrititis sind zweifellos nicht isoliert als durch eine Schädigung des Inselapparates verursachte Zuckerstoffwechselstörung zu betrachten. Wenn auch der Glukosemetabolismus nicht allein eine Funktion der Leber darstellt, so spricht der pathologische Ausfall der Fruktosebelastung und der Galaktosebelastung eher für eine leberbedingte Kohlenhydratstoffwechselstörung. Die Annahme, daß die Zuckerstoffwechselstörung Ausdruck einer Leberschädigung sei, wird auch durch die Untersuchungen von E u l e (29) gestützt. In Untersuchungen dieser Autorin wurde die Galaktosebelastung bei Polyarthritikern weit häufiger positiv gefunden als der Tolbutamidtest, dessen pathologischer Ausfall speziell für eine Insuffizienz des Inselapparates spricht. Auch soll die Tatsache eines erniedrigten Zitronensäureblutspiegels und eines erhöhten Pyruvatspiegels

für eine Verminderung der Fähigkeit der Leber, Kohlenhydrate zu verwerten, sprechen (24, 65).

Den aufgeführten für eine Leberfunktionsstörung sprechenden Befunden stehen Ergebnisse anderer Autoren gegenüber, die keine Leberschädigung beweisen lassen. So wird von D a r b y (19), L e f k o v i t s und F a r r o w (61) und M o y und Mitarbeitern (99) angegeben, daß die Fähigkeit der Leber, Gallenfarbstoffe auszuschcheiden, nicht gestört ist. Die Enzymproduktion von alkalischer Phosphatase und Cholinesterase wird als normal angegeben (44, 61, 114, 130). Der Blutchol-esterinspiegel bei chronischer Polyarthrits wurde meist normal gefunden (11, 99), und auch der Blut- und Urinkreatininspiegel erwies sich als nicht pathologisch (22). Im Gegensatz zu anderen Autoren (s.o.) fanden H e p b u r n und Mitarbeiter (50) und L e m o n und Mitarbeiter (63) den Hippursäuretest bei chronischen Rheumatikern normal. Von einigen Autoren wurde auch der Bromsulphaleintest bei chronischen Polyarthritikern als normal angegeben (63, 98), jedoch wurde die Technik der angewandten Methoden angezweifelt, da in der Auswertung die Durchblutungsgröße der Leber nicht berücksichtigt worden war.

Es ist die Frage, inwieweit die angegebenen positiven Untersuchungsergebnisse als leberspezifisch anzusehen sind. Die sogenannten Serumlabilitätsproben bieten einen Einblick in Verschiebungen der Serumeiweißfraktionen, wobei meist eine Erhöhung der Globuline auf Kosten der Albumine erkennbar wird. Die Leber ist nicht der alleinige Entstehungsort der Plasma-eiweißkörper, stellt jedoch ohne Zweifel ein Zentralorgan für die verschiedensten Eiweißumwandlungsprozesse dar. Deshalb kann nur mit großem Vorbehalt von einer Leberspezifität der Labilitätsproben gesprochen werden. S e i t z (111) gibt eine übersichtliche Darstellung über die Bedeutung der einzelnen Labilitätsreaktionen in diagnostischer Hinsicht und bezüglich ihres Aussagewertes.

Bei der Takata-Reaktion nach der gebräuchlichen Modifikation von M a n c k e und S o m m e r (111, 133, 49, 40) gibt eine Sublimatlösung mit Natriumkarbonat in Gegenwart von Albuminen, aber auch von α - und β -Globulinen als Schutzkolloiden eine kolloidale Lösung von Quecksilberoxyd. Bei Vermehrung des Globulins auf Kosten der Albumine tritt eine Ausflockung auf. Den positiven Ausfall bewirken Proteine, die im Bereich des Fibrinogens und der Euglobuline liegen und elektrophoretisch mit der γ -Globulin- und teilweise mit der β -Globulinfraktion wandern. Im Allgemeinen findet sich bei der Vermehrung der α -Globuline keine, bei der Vermehrung der β -Globuline selten und bei stärkerer Vermehrung der γ -Globuline stets eine positive Reaktion. Eine positive Reaktion bei Albuminverminderung wird mit der fehlenden Schutzwirkung der Albumine erklärt, weshalb auch die positive Reaktion bei Leberzirrhosen außer auf die Vermehrung von γ -Globulinen auch auf die gleichzeitige Verminderung der Albumine zurückzuführen ist. Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß die Takatareaktion bei einer Reihe entzündlicher Erkrankungen positiv ausfallen kann, ohne daß eine Leberschädigung vorliegen oder beteiligt sein muß.

Beim Weltmann'schen Koagulationsband (111, 133, 49, 40) werden die nach Zusatz von Calciumchlorid ausgesalzenen Serumproteine durch Hitze koagulation bestimmt. Eine Erhöhung der Koagulationsschwelle (Verkürzung bzw. Linksverschiebung des Weltmann'schen Koagulationsbandes) ist Ausdruck einer Vermehrung der α - und β_1 -Globuline, eine niedrige Koagulationsschwelle (Verlängerung des Bandes bzw. Rechtsverschiebung) Ausdruck einer Zunahme der γ -Globuline, während β_2 -Globuline und Albumine keinen Einfluß auf die Reaktion erzielen sollen (111). Damit gibt das Weltmann'sche Koagulationsband Relationsverschiebungen wieder, wodurch sich auch verkürzende und verlängernde Tendenzen gegenseitig aufheben und sich in einem sogenannten "stummen" Weltmann äußern können. Auch dadurch wird deutlich, daß der Ausfall des Weltmann'schen Koagulationsbandes nicht spezifisch auf eine Leberschädigung schließen läßt.

Die kolloidale Gold-Reaktion (111, 49) nach M a c L a g a n beruht auf dem gleichen Prinzip wie die Takata-Reaktion, indem an Stelle von Quecksilber auch andere Metalle (in diesem Falle Gold) benutzt werden können. Auch diese Reaktion zeigt eine Zunahme der γ -Globuline und eine Abnahme der Albumine an. Nach B a u e r (zit. S e i t z , 111) ist die Goldsol-Reaktion eine reine γ -Globulinprobe, da die γ -Globuline zuerst gefällt werden. Auch diese Reaktion ist darin nicht leberspezifisch.

Auch die Kephalin-Cholesterin-Flockungsreaktion (133, 49, 40), die auf dem Prinzip der Ausflockung von Serumproteinen durch eine Emulsion von Kephalin und Cholesterin beruht, ist Ausdruck einer Verschiebung der γ - und weniger auch der β -Globuline gegenüber dem Albumin. Da Albumin einen stabilisierenden Einfluß ausübt, wird die Reaktion auch bei einer alleinigen Albuminverminderung positiv. Die Leberspezifität auch dieser Reaktion ist damit nur eine bedingte. Dennoch wird der Kephalin-Cholesterintest teilweise als relativ leberspezifisch angesehen, da ein von der Leber produziertes Lipoprotein insofern einen Einfluß auf den Ausfall der Probe ausüben soll, indem es einen stabilisierenden Effekt auf die Serumproteine ausübt. Speziell dieses Lipoprotein wird bei gestörter Leberfunktion nicht mehr gebildet, wodurch die Ausflockung eintritt.

Der Thymol-Trübungstest (M a c L a g a n , 111, 133, 49, 40) beruht auf der Beobachtung einer Trübung im Serum bei Zusatz einer Thymolpufferlösung. Der Test wird nach W u h r - m a n n und W u n d e r l y (133) positiv bei einem Anstieg der β -Globuline, weniger der γ -Globuline. Daneben reagieren jedoch auch Veränderungen der Phospholipide. Bei der Trübung soll hauptsächlich ein Globulinphospholipidkomplex entstehen. Nach F r a n k l i n (zit. S e i t z , 111) führt eine Vermehrung des γ -Globulins nur teilweise zu einer positiven Thymolprobe, da nur die im elektrischen Feld am langsamsten wandernden γ -Globuline am aktivsten zur Trübung

beitragen. O t t und L o h s e (zit. S e i t z , 111) fanden im wiedergelösten, immunelektrophoretisch untersuchten Thymolpräzipitat γ -Globuline, β_2 -M-Globuline und in einigen Fällen α_1 -Lipoproteine. Kompliziert wird der Mechanismus dadurch, daß nach F r a n k l i n (zit. S e i t z , 111) Lipoide vorhanden sein müssen, um die kolloidale Thymollösung zu trüben. Auf diese Weise ist die Thymolprobe in ihrem Mechanismus der Kephalinprobe ähnlich und nicht durch die Papierelektrophorese zu ersetzen. Sie geht mehr mit einer Vermehrung der β -Lipoproteine als mit einer Vermehrung der Gesamt- γ -Globuline parallel. Wenn auch zwei Drittel der Leberzirrhosen einen positiven Ausfall ergeben, besitzt auch die Thymolprobe keine Leberspezifität, und eine positive Thymolreaktion bei anderen Erkrankungen läßt sich nicht ohne weiteres durch eine gleichzeitige Leberbeteiligung erklären.

Das Prinzip der Zinksulfatreaktion (40) beruht auf einer Trübung verdünnten Serums mit einer gepufferten Zinksulfatlösung, deren optische Dichte weitgehend dem γ -Globulingehalt des Serums entspricht. Aber auch hier soll eine Schutzwirkung der Albumine eine gewisse Rolle spielen (111). Dennoch zeigt die Reaktion in erster Linie Erhöhungen der γ -Globuline im Serum an und ist ebenfalls nicht allein leberspezifisch.

Die Möglichkeit, durch die Papierelektrophorese die Serum-eiweißfraktionen aufzutrennen und in ihrem prozentualen Anteil am Gesamteiweiß zu bestimmen, erlaubt in den meisten Fällen klarere Einblicke in die Verschiebungen der Eiweißfraktionen. Andererseits sind viele der genannten Labilitätsreaktionen lediglich Ausdruck dieser im Elektrophorese-diagramm festgestellten krankhaften Verhältnisse. Die von W u h r m a n n und W u n d e r l y (133) aufgestellten Konstellationstypen typischer Verschiebungen im Serum-eiweiß-diagramm lassen zwar die Zuordnung bestimmter Bilder zu verschiedenen Erkrankungen zu, machen aber auf der anderen Seite deutlich, daß es keine allein für eine Leberschädigung typische Konstellation gibt.

Bei der Bestimmung der Prothrombinzeit (49, 40) nach der gebräuchlichsten Methode von Q u i c k wird die Rekalzifizierung von Plasma nach Zusatz von Gewebsthrombokinase und Calciumchlorid gemessen. Eine Verkürzung der Prothrombinzeit spricht für eine Aktivitätssteigerung der prothrombinaktivierenden Faktoren V und VII, eine Verlängerung unter 70% der Norm wird als pathologisch angesehen. Der Test spricht auch bei stärkerer Fibrinogenverminderung oder auf erhebliche Hemmfaktorenvermehrung an. Im Allgemeinen gibt eine pathologische Prothrombinzeit einen Hinweis auf eine isolierte oder kombinierte Verminderung der an der Thrombinbildung beteiligten Faktoren (Prothrombin, Faktor V und VII). Außer seltenen Fällen einer kongenitalen oder idiopathischen Prothrombinverminderung wird eine verlängerte Prothrombinzeit meist kombiniert mit anderen Gerinnungsdefekten bei Vitamin-K-Mangel gefunden, der seine Ursache in einer Leberparenchymschädigung oder in einer Resorptionsstörung aus dem Darm haben kann. Mit Hilfe des Vitamin-K-Testes kann die Resorptionsstörung aus dem Darm von einer Störung der Vitamin-K-Verwertung in der Leberzelle differenziert werden. Damit ist einer verlängerten Prothrombinzeit eine gewisse Bedeutung in der Leberdiagnostik zuzuschreiben.

Die Koproporphyrinausscheidung im Harn (49, 91) ist bei Leberschädigungen (bei Virushepatitis, Verschlußikterus und posthepatischer Zirrhose besonders Koproporphyrin I, bei alkoholisch bedingter Fettzirrhose besonders Koproporphyrin III) erhöht, aber auch bei einigen Anämien, Schwermetallvergiftungen, infektiöser Mononukleose, Hämochromatose, sowie Polyomyelitis steigt die Ausscheidung über die Norm an. Auch alleiniger Alkoholabusus kann die Urinausscheidung von Koproporphyrin I einige Tage lang erhöhen. Die Koproporphyrine treten im Porphyrinstoffwechsel bei der Bildung von Hämoglobin und Atmungsfermenten auf. Als Zwischenprodukt bei der Hämoglobinsynthese wird das Koproporphyrin III über die Galle und den Urin ausgeschieden, wenn es in überschüssigen Mengen auftritt. Das Koproporphyrin I ist ein Nebenprodukt der Hämoglobinsynthese und wird ebenfalls über Galle und Urin ausgeschieden. Bei Vorliegen eines Leberzell-

schadens kann weniger Koproporphyrin I in die Galle abgegeben werden und erscheint somit vermehrt im Urin. Koproporphyrin III wird bei toxischen Erkrankungen in überschüssigen Mengen gebildet. Zum Nachweis des Gesamtkoproporphyrins im Urin werden 5 ml eines 24-Stunden-Sammelurins alkalisch gemacht, mit Äthylazetat extrahiert und mit Essigsäure gepuffert. Durch Zusatz einer Jodlösung wird noch vorhandenes Koproporphyrinogen (die Vorstufe des Koproporphyrins) in Koproporphyrin überführt und die Menge Gesamtkoproporphyrin im Fluorphotometer abgelesen. Danach erfolgt in einem komplizierten Verfahren die Auftrennung des Gesamtkoproporphyrins in seine Isomere Koproporphyrin I und III. Positive Ergebnisse können somit ein Indikator für den chronischen Verlauf eines Leberschadens sein.

Die Hippursäureprobe beruht auf dem Prinzip der Synthese der Hippursäure aus Benzoesäure und Glykokoll (41). Benzoesäure wird als Natriumbenzoat in Form des Natriumsalzes oral zugeführt, während Glykokoll als Eiweißabbauprodukt in der Leber anwesend ist bzw. dort synthetisiert wird. Hippursäure ist das Entgiftungsprodukt der Benzoesäure durch Kupplung an Glykokoll, wobei diese sowohl in der Leber als auch in der Niere vor sich geht. Damit erlaubt der Hippursäuretest einen Einblick speziell in den Eiweißstoffwechsel der Leber neben einer Beurteilung der nicht nur an die Leber gebundenen Entgiftungsfunktion.

Die Chromodiagnostik mit Hilfe verschiedener Farbstoffteste beruht auf der von B e n n h o l d , O t t und W i e c h (49) mitgeteilten Tatsache, daß intravenös injizierte Farbstoffe, die fest an Albumin als Vehikel gebunden werden, durch die Leber von ihrem Trägereiweiß getrennt und mit der Galle ausgeschieden werden.

Bei gestörter Leberfunktion ist die Ausscheidungsquote vermindert, weshalb in bestimmten zeitlichen Abständen nach Farbstoffinjektion die Blutspiegelwerte höher als normal

liegen. Auf diesem Prinzip beruhen der Bromsulphaleintest (Bromthaleintest), der Azorubin-S-Test und die Bilirubinbelastungsprobe, die damit einen Einblick in die exkretorische Funktion der Leber gewähren.

Die Belastungsproben des Kohlenhydratstoffwechsels haben einen unterschiedlichen Aussagewert hinsichtlich der Leberfunktion. Die Beteiligung der Leber an der Blutzuckerregulation liegt in ihrer zentralen Bedeutung im Stoffwechselgeschehen begründet. Die Leber vermag die Hexosen Fruktose und Galaktose zu Glukose umzuwandeln und diese als Glykogen zu speichern und bei Bedarf über Glukose-6-phosphat wieder zu Traubenzucker zu spalten und zu mobilisieren. Zugeführte Galaktose wird weit weniger durch Insulin in seiner Umwandlung beeinflusst als Glukose. Da die Galaktose nur in der Leber in Glukose umgewandelt werden kann, spricht eine vermehrte Galaktoseausscheidung im Urin nach oraler Zufuhr allein für eine Funktionsstörung der Leber im Sinne einer mangelhaften Umwandlung in Glukose und verminderten Glykogenspeicherung. Im Falle einer Leberschädigung ist die Kapazität des spezifischen Fermentsystems, das die Umwandlung von Galaktose-1-phosphat in Glukose-1-phosphat und die Glykogenbildung aus Glukose bewirkt, vermindert. Diese Tatsache macht man sich bei der klinischen Durchführung der Galaktoseprobe zunutze, die damit als weitgehend leberspezifische Zuckerbelastungsprobe anzusprechen ist.

Die Glukosebelastungsprobe erfasst sowohl die Stoffwechselfunktion der Leber als auch des Inselapparates, da einerseits eine Störung im Fermentsystem der Leber mit Auswirkung auf eine mangelhafte Glykogenbildung aus Glukose und andererseits eine verminderte Fähigkeit der endokrinen Pankreasfunktion erfasst wird. Ein pathologischer Ausfall der Glukosebelastung durch Nachweis eines über die Norm erhöhten Blutzuckerspiegels bzw. mangelhafter Regulation kann damit sowohl Ausdruck einer Leberschädigung als einer gestörten Insulinmobilisation sein, wenn auch die Glukosebelastung klinisch bisher weitgehend zur

Diagnostik der Pankreasfunktion herangezogen wurde. Nach P o p p e r (91) soll die blutzuckerregulatorische Fähigkeit der Leber erst bei höhergradiger Leberschädigung merklich gestört sein. Das bedeutet, daß die Fähigkeit der Leber, bei erhöhtem Blutzuckerspiegel Glukose in Glykogen umzuwandeln und zu speichern bzw. im Bedarfsfalle Glykogen in Glukose umzuwandeln und ins Blut abzugeben, bei leichteren Leberschädigungen noch nicht beeinträchtigt ist. Möglicherweise findet sich die mangelnde Fähigkeit der Leber, Galaktose in Glukose umzuwandeln, bereits bei leichteren Schädigungen der Funktion. P o p p e r (91) fand, daß bei Leberschädigungen der Blutzuckerspiegel, der zu einer Glykogenspeicherung führt, höher liegt als bei Normalen. Nach P o p p e r (91) gibt die Leber bei Schädigungen fast alle anderen Funktionen zugunsten ihrer Fähigkeit auf, Glykogen in Glukose umzuwandeln und auszuschütten.

Der Tolbutamidtest, der bisher im Zusammenhang mit dem Nachweis von Kohlenhydratstoffwechselstörungen bei Polyarthritikern außer von E u l e (29) noch nicht angewandt wurde, ist nach U n g e r und M a d i s o n (121, 122), R e c k e n d o r f (96) und P f e f f e r und Mitarbeiter (88) eine weitgehend für die Inseln funktion spezifische Funktionsprobe. Die pharmakologische Wirkung des Tolbutamids ist zwar nicht restlos geklärt, es darf jedoch vermutet werden, daß in erster Linie eine Stimulierung der endogenen Insulinsekretion stattfindet (89, 56). Dieser Feststellung liegen histologische und biochemische Untersuchungsmethoden zugrunde (89). Nach L ü b k e n (67) ist dabei nicht sicher, ob Tolbutamid eine direkte Aktivierung des Inselorgans bewirkt, oder die Ansprechbarkeit des Inselgewebes gegenüber dem Blutzuckerreiz (1) durch Beseitigung einer Fermenthemmung erhöht wird. Direkte Wirkungen am peripheren Gewebe sollen nach P f e i f f e r (89) nicht bestehen. Nach K á l d o r und P o g á t s a (56) bestehen jedoch andere extrapankreatische metabolische Effekte. Nach diesen Autoren soll Tolbutamid die durch entsprechend wirksame Substanzen hervorgerufene Glykogenolyse

der Leber inhibieren. Diesbezüglich glauben die Autoren jedoch, einen Einfluß des Insulinmechanismus nicht ausschließen zu können. C r e u t z f e l d (17) betont ebenfalls die Rolle der Leber bei der Tolbutamidwirkung, ohne die zentrale Bedeutung der Steigerung der Insulinabgabe aus dem Pankreas in Frage zu stellen. Er weist auf gewisse Unterschiede zwischen der Sulfonylharnstoffhypoglykaemie und der Insulinhypoglykaemie hin und hebt als Ursache der in der Leber zu suchenden Wirkungsverschiedenheiten vor allem eine Drosselung des Glukoseoutputs und eine Steigerung der Glukogenbildung in der Leber hervor. Er belegt diese Ansicht durch die Versuchsergebnisse zahlreicher Autoren, die diese in Tierexperimenten gewonnen haben. Auch P f e i f f e r (89) vertritt die Ansicht, daß der Effekt des Tolbutamids auf die Leber lediglich Modifikationen der Stoffwechselwirkung des endogenen Insulins bedingt. M o h n i k e und K n i t s c h (78) beschreiben eine Leberglykogenfixation und Assimilation, während eine verstärkte periphere Glykogenassimilation in Muskel und Fett im Gegensatz zur Insulinwirkung nicht erfolgen soll. Verständlicherweise hat eine etwaige Leberschädigung auf die durch Tolbutamidgabe erfolgende Blutzuckersenkung keinen Einfluß, während Abweichungen beim gegenregulatorischen Wiederanstieg gegenüber dem Gesunden bestehen sollen (30), indem 1 1/2 - 3 Stunden nach Tolbutamidinjektion die Blutzuckerwerte niedriger als beim Gesunden gefunden wurden. Der sekundäre Wiederanstieg des Blutzuckers wird zum Teil einer Aktivierung von gegenregulatorischen Mechanismen zugeschrieben, wobei eine Glykogenolyse durch Adrenalinausschüttung eine Rolle spielen soll (30). Daß diese Funktion der Leber bei Leberschädigungen gestört ist und eine Verzögerung des Wiederanstiegs des Blutzuckerspiegels bedingen kann, erscheint einleuchtend. Insgesamt wird jedoch der Ausgangswert des Blutzuckerspiegels auch bei Lebererkrankungen nach F a j a n s und S c h n e i d e r (30) wieder erreicht. Da bei der Bewertung des Tolbutamidtestes als Funktionsprobe des Inselorgans der 20-Minuten-Wert nach Injektion maßgebend ist und die niedrigsten Blutzuckerwerte 30 und 40 Minuten post injectionem gemessen werden (121),

scheidet ein Einfluß einer etwaigen Leberschädigung in diesem Meßbereich aus.

Über die Ursachen der Zusammenhänge zwischen der Polyarthrit^{is} und einer Leberschädigung hat hauptsächlich S c h m e n g - l e r (107) gearbeitet und experimentelles und literarisches Material zusammengetragen. Er sieht das Wesen der chronischen Polyarthrit^{is} in einer Autoaggressionskrankheit, bei der Antikörper auftreten, die gegen die Leber gerichtet sind. Er gründet seine Ansicht auf die lange Reihe experimenteller und klinischer Versuchsergebnisse aus dem Schrifttum, die die Reaktion des Lebergewebes auf allergische und immunologische Vorgänge zum Gegenstand haben.

Es war bekannt, daß zahlreiche infektiöse Prozesse Begleitreaktionen der Leber aufweisen können und daß Bakterien, Viren, Protozoen, Leptospiren, Spirochäten, Rickettsien und Pilze Leberbeteiligungen verursachen können (M ü c k 81). Die Schweregrade der Leberschädigung können von der anikterischen Leberschwellung über ikterische Erkrankungen, akute Dystrophien bis zur subchronischen und zirrhotischen Verlaufsform reichen. Als Ursache dieser Reaktionen sieht S c h m e n g - l e r (107) das Eingreifen der Leber in das anaphylaktische Schockgeschehen, das die Funktion und Struktur der Leber verändert. Diese Ansicht stützt sich auf eine Reihe von Versuchen, die die zentrale Stellung der Leber im Schockgeschehen beleuchten.

So wurde bei Hunden der anaphylaktische Schock verhindert, wenn vor der Antigen-Reinjektion die Leber aus dem Kreislauf ausgeschaltet wurde, er trat jedoch dann sofort ein, wenn die Leber wieder in die Zirkulation eingeschaltet wurde (M a n - w a r i n g 69). Auch durch Leberparenchyblockade durch Phosphor ließ sich beim Meerschweinchen kein anaphylaktischer Schock mehr auslösen (P a u l und R o t h 85). M a n - w a r i n g (69) vertrat die Auffassung, daß beim Schock ein "Anaphylotoxin" von histaminähnlicher Wirkung (H-Substanzen) in der Leber frei werde.

Dieser aktiven Rolle der Leber im Anaphylaxie-Geschehen steht ihre passive Rolle entgegen, indem verschiedene Autoren annehmen, daß die entstehenden Substanzen neben anderen Organismen auch die Leber selbst angreifen, worauf auch manche begleitende Störungen im Sinne einer Schädigung der Leberfunktion bezogen werden (Adlersberg und Paul (2), Pucinelli (94), Pick und Hashimoto (90), Fornet (34)). Der Angriff des wirksamen humoralen Prinzips richtet sich nach Dale und Laidlaw (18), sowie Manwaring (69), gegen das Endothel der Lebergefäße, woraus eine Permeabilitätsstörung der Leberkapillaren und eine Reizung der Kupffer'schen Sternzellen resultiert, und wodurch schließlich weitere Störfaktoren auf die Leberzelle selbst einwirken können.

Histologische Lebergewebsveränderungen nach anaphylaktischen Reaktionen im Tierversuch mit verschiedenen Versuchsanordnungen wurden von Alessio (3), Choi (15), Hajos und Nemeth (46), Martin und Croizat (71) und Waetjen (129) beschrieben, wobei die Feststellung getroffen wurde, daß die durch die anaphylaktische Reaktion primär gesetzten Schädigungen in der Folgezeit selbständig fortschreiten können. Bei wiederholter Sensibilisierung tritt die Reaktion der Kupffer'schen Sternzellen hervor, verbunden mit Rundzelleninfiltraten im periportal Gewebe und Fibroblastenproliferation (Loncope (66), Epstein (28), Pentimalli (87), Vaubel (123), Meessen und Merkl (73), Letterer und Stickl (64), und Schmidt (110).)

Joannovics (53) und Meyer-Kramer (76) arbeiteten mit Hepatotoxin im Sinne der sogen. inversen Anaphylaxie (Einverleibung des außerhalb des Organismus gebildeten Antikörpers im Gegensatz zum Eindringen des Antigens in den antikörperhaltigen Organismus) durch Injektionen von durch Immunisierung mit Lebersuspension der gleichen Tierart

bei einer anderen Tierart hepatotoxisch gewordenen Seren. Die Autoren fanden ebenfalls histologische Leberveränderungen. Die festgestellten Leberveränderungen faßt S c h m e n g l e r (107) nach Auswertung der mitgeteilten Befunde so zusammen, daß der allergische Kernvorgang zunächst an den Leberkapillaren ansetzt, wobei es durch Exsudation zu seröser Entzündung und später zu einer Reaktion der Sternzellen kommt. Es folgen Schädigungen der epithelialen Elemente mit den verschiedensten regressiven Veränderungen bis zur Nekrose. Wenn die allergischen Einwirkungen anhalten, greift der Prozeß auf die periportaln Felder über, wobei Zellinfiltrationen, Bindegewebswucherungen, Veränderungen an den Gallenwegen auftreten können und schließlich das Vollbild der Zirrhose erscheinen kann.

Die Übertragbarkeit der bisher erwähnten Tierversuche auf die Verhältnisse beim Menschen konnte naturgemäß nur bei den wenigen Fällen ausreichend studiert werden, die an einem schweren allergischen Geschehen ad exitum kamen und obduziert wurden. Es liegen entsprechende Mitteilungen vor über einen Todesfall nach Pferdeseruminjektion (S u n n e r , 116), weitere Todesfälle nach Seruminjektionen (K a t s c h (58), C a r d (12), E i c k h o f f (27) und D e a n (23)). Zweitinjektionen bzw. wiederholte Injektionen eines Immunserums führten in den von D e a n (23) bzw. K a e g e (55), bzw. M e e s s e n und M e r k l (73) beschriebenen Fällen zum Tode. Die histologischen Befunde dieser Fälle sind nicht völlig einheitlich, da die jeweilige Überlebenszeit eine Rolle spielt und die Ausprägung der Veränderungen eine gewisse Zeit benötigt.

Häufiger und eindeutiger sind pathologische Leberbefunde bei Menschen, die längere Zeit an allergischen Krankheiten gelitten hatten (S c h m e n g l e r 107). Es handelte sich um regressive Veränderungen im Zentralvenengebiet, um Nekrosen und retikulohistiozytäre Wucherungen. S c h m e n g l e r (107) beschrieb einen Fall allergischer Leberschädigung mit tödlichem Ausgang infolge Fischallergie. Es war infolge eines Diätfehlers

nach längerer wegen nach Fischgenuß aufgetretenen allergischen Erscheinungen jahrelang geübter Karenz zu einer schweren Leberschädigung gekommen, die schließlich mit dem Tod im Leberkoma endete. Histologisch fanden sich Bindegewebswucherungen und Leberumbau mit Zeichen der serösen Entzündung in den erhalten gebliebenen Zellinseln.

Schließlich sind in diesem Fragenkomplex auch die Beobachtungen bei der fötalen Erythroblastose interessant. Nach C r a i g und Mitarbeitern (16) sind über 10% solcher Krankheitsfälle durch anatomisch faßbare Leberschädigungen ausgezeichnet. H a n s e n (47) wies darauf hin, daß es sich hier um das einzige Beispiel einer inversen Allergie unter natürlichen Bedingungen handelt. Die Frucht enthält den Rh-Faktor als Antigen, gegen den der mütterliche Organismus spezifische Antikörper bildet, die wiederum auf die das Antigen enthaltene Leber des Foeten treffen. Wichtig ist die Feststellung von S c h m e n g l e r (107), daß, wie in den beschriebenen Tierexperimenten, auch hier die Leberschädigung selbständig fortschreitet, auch wenn das Antigen-Antikörpergeschehen beendet ist. S c h m e n g l e r (107, 108) beschrieb auch einen Fall mit progredienter hämolytischer Anaemie, die durch Milzexstirpation gestoppt wurde, und mit schwerer Hepatopathie bei einer Patientin nach einer nach mehreren Jahren erfolgten zweiten Übertragung Rh-positiven Blutes bei unbekannt gebliebener Rh-Negativität des Patientinnenblutes. Rh-Antikörper und blockierende Antikörper wurden nachgewiesen. Die später bei dem progredienten Verlauf des Leidens vorgenommene Leberbiopsie zeigte einen ausgesprochenen zirrhotischen Prozeß.

Die Übertragbarkeit der klassischen Allergievorstellungen auf die bei der bereits beschriebenen Leberschädigung bei der chronischen Polyarthrits vorliegenden Verhältnisse bereitet naturgemäß Schwierigkeiten. Sie können nur verstanden werden, wenn man die chronische Polyarthrits als sogen. Autoaggressionskrankheit (autoallergisches Geschehen) auffaßt, wie dies S c h m e n g l e r (108) tut.

Bezüglich der Autoantikörperbildung gegen Elemente des Bindegewebes glaubt V o r l a e n d e r (128), daß diese auf zwei Wegen zustandekommen kann, einmal durch Fremdwerdung körpereigener Substanzen infolge Beeinflussung von außen (Infekte, Ernährungsstörungen), also durch Durchbrechung der Immuntoleranz, zum anderen durch Mutation bzw. genetisch bedingte Abnormalität der antikörperbildenden Systeme, also durch Verlust der Immuntoleranz. Dieser Auffassung liegt die Ansicht zugrunde, daß der Organismus normalerweise gegen antigenwirksame Bestandteile des Bindegewebes eine Immuntoleranz besitzt und sie deshalb nicht als Antigen empfindet. Diese Immuntoleranz soll durchbrochen werden bzw. verloren gehen können. Es gelang V o r l a e n d e r (128), komplementfixierende Antigen-Antikörper-Komplexe durch fluoreszenz-serologische Markierung sichtbar zu machen. Ob zwischen gestörter Immuntoleranz und Krankheitsentwicklung pathogenetische Zusammenhänge bestehen, erscheint jedoch auch V o r l a e n d e r (128) nicht entschieden.

Die anfängliche Lehre von der Notwendigkeit der Heterogenität eines Antigens zur Erzeugung von Antikörpern hat die Forschung auf dem Gebiet der Autoaggression zunächst anscheinend sehr gehemmt. Dennoch haben bereits M e t a l n i k o f f und Mitarbeiter (75) wahrscheinlich gemacht, daß der tierische Organismus Antigene gegen seine eigenen Zellen hervorbringen kann, wobei er Spermatozoen als Antigen benutzte. W i t e b s k y (132) betont, daß das Auftreten von Autoantikörpern bei Patienten oder immunisierten Tieren noch nicht beweist, daß es sich um einen Autoimmuncharakter der zugrundeliegenden Krankheit handelt. Er weist jedoch darauf hin, daß es tierexperimentelle Erkrankungen (besonders die experimentelle Thyreoiditis durch Injektion von Schilddrüsenextrakten der eigenen Spezies oder sogar der eigenen Schilddrüse bei Verwendung von Freund'schem Adjuvans) gibt, die mit einiger Sicherheit als Autoimmunkrankheiten angesehen werden können, wodurch es wahrscheinlich ist, daß diese wirklich existieren. H u l o t und R a m o n e (52) arbeiteten bereits mit Leberantigen

und konnten beim Meerschweinchen durch wiederholte Injektionen von Meerschweinchenleber Leberläsionen setzen. F i e s s i n - g e r (31) hat später mit der Komplementbindungsreaktion Autoantikörper im Tierexperiment und bei Patienten mit Leberzirrhose nachweisen können. G e a r (39) vertrat auf Grund seiner Studien die Auffassung, daß auch bei der Virusschädigung der Leber erst die Kombination von Virus und Leberzellen als Antigen wirkt und Antikörper bilden läßt, die dann zusammen wiederum die hepatischen Zellen schädigen und zur fortdauernden Produktion von Autoantigenen führen. Dadurch soll ein sich selbst erhaltendes System entstehen, für das die Anwesenheit des Virus schließlich nicht mehr notwendig ist. Diese Auffassung stellt eine Erweiterung der bereits von F r i m b e r g e r (35) im Jahre 1940 vertretenen Auffassung dar, daß die Hepatitis und Zirrhose eine allergische Entstehungsursache haben, und gewinnt Bedeutung bei der Erklärung der fortschreitenden chronischen Hepatitis mit Entwicklung einer Zirrhose nach akuten Hepatitiden. Die Existenz von Autoantikörpern bei postvaccinaler Hepatitis und bei Virushepatitis ist in der Folgezeit durch die Komplementbindungsreaktion und durch Haemagglutinationsmethoden von zahlreichen Autoren wahrscheinlich gemacht worden (E a t o n , M u r p h y und H a n f o r t (26), F i n d l a y , M a r t i n und M i t c h e l l (32), O l i t z k y und W e r n k o f f (84), B j o r n e b o e und K r a g (10), M i l e s (77), H a v e n s und E i c h m a n n (48), V o r l a e n d e r (126), S c h e i f f a r t h und B e r g (101), S c h e i f f a r t h , F r e n g e r und B r i c h z y (102)). V o r l a e n d e r (127) weist außerdem speziell auf seine Ergebnisse bei akuter Glomerulonephritis hin, die auch hier an Autoimmunisierungsvorgängen denken lassen. Hierher gehören auch die zahlreichen Untersuchungen über die Einwirkung nephrotoxischer Substanzen im Sinne autoallergischer Vorgänge auf gesunde Nieren (H o f f und Mitarbeiter, 51). Mit der Methode der Antihuman-Globulin-Ablenkung, mit der der wesentliche Nachweis von an Geweben sessilen Antikörpern möglich ist, erhielten S t e f f e n und Mitarbeiter (113) bei akuter Hepatitis und bei Zirrhose im

Gegensatz zur Stauungsleber einen hohen Prozentsatz positiver Resultate. D a u s s e t und M a r c h a l (20) haben schließlich bei Leberzirrhosen zwei Substanzen mit Antikörperverhalten festgestellt, wovon die eine gegen Erythrozyten, die andere gegen Leber gerichtet war. Die zweite Substanz war absolut spezifisch gegen Lebergewebe gerichtet. Es wurde die Frage erhoben, ob es sich um eine identische Substanz handelte, wodurch eine Parallelität zu dem von S c h m e n g l e r (107, 108) beschriebenen Fall der Rh-Hepatopathie gegeben wäre, für die er ebenfalls ein gemeinsames Antigen annahm, das einen Antikörper produzierte, der gegen Blutkörperchen und gegen Leber gerichtet ist. Unter diesem Blickpunkt wurden dann auch später die Leberzirrhosen behandelt, die von einer hämolytischen Anaemie begleitet sind (C a t t a n , D a u s s e t und P a r i e n t e , 14).

Die Beobachtungen mesenchymaler Leberreaktionen ganz anderer Genese, z.B. des Typhus, Diphtherie, Scharlach, Pocken, Influenza und anderer Infektionskrankheiten, aber auch bei chronischen Erkrankungen wie Tuberkulose und Lues, führten S c h m e n g l e r (107) zu dem Schluß, daß Erkrankungen, die die Abwehrvorgänge des Organismus generell beanspruchen, oft das Leberparenchym beteiligen. Hiermit im Einklang stehen die Befunde, daß gegen Lebergewebe gerichtete Antikörper auch bei Erkrankungen gefunden werden, bei denen die Leber in keiner Weise im Mittelpunkt steht. So hat V o r l a e n d e r (126) bei der chronischen Polyarthrits gegen Leber gerichtete Autoantikörper nachweisen können. G a j d u s e k (36) fand auch beim Lupus erythematodes, der in 50% der Fälle eine Leberbeteiligung aufweist, gegen Lebergewebe gerichtete Antikörper.

Diese Befunde veranlaßten S c h m e n g l e r (108) zu der Annahme, daß die chronische Polyarthrits wie der Lupus erythematodes Autoaggressionskrankheiten sind, bei denen durch einen Antikörper das Mesenchym angegriffen wird und auf diese Weise eine sogen. Kollagenkrankheit entsteht, mit der die

mesenchymale Leberreaktion in Zusammenhang steht. S c h m e n - g l e r (108) selbst gibt allerdings vorläufig noch zu, daß die Kenntnisse über die Spezifität der Leber-Autoantikörper noch nicht soweit reichen, daß sie sicher als Ausdruck der entzündlichen Mitreaktion der Leber bewertet werden dürfen.

E u l e (29) untersuchte ein Kollektiv von 25 Patienten mit chronischer Polyarthrititis mit den gleichen Untersuchungsmethoden, wie wir sie in der vorgelegten Arbeit bei Patienten mit internen Erkrankungen anwandten. Sie kam zu Ergebnissen, die in Tabelle 1 bis 5 zusammengefaßt sind. Bei der Auswertung wurde für den Bromthaleintest ein Wert über 6% als pathologisch angesehen. Bei der Galaktoseprobe wurden Werte über 2,9 g als pathologisch bezeichnet. Die Glukosebelastung zeigte einen positiven Ausfall, wenn die Blutzuckerwerte nach Belastung über 180 mg% anstiegen. Beim Tolbutamidtest wurde ein pathologischer Ausfall angenommen, wenn 20 Minuten nach Tolbutamidgabe der Blutzucker über 84% des Nüchternwertes lag. Bei der Serumelektrophorese wurden über 22 Relativ-% der γ -Globuline als pathologisch angesehen. Um diese Ergebnisse in Vergleich zu den Resultaten unserer Arbeit setzen zu können, erschien es notwendig, die Ergebnisse des Bromthaleintestes aus der Arbeit von E u l e (29) neu zu bewerten, da wir der Auffassung sind, daß erst Werte von über 8% als krankhaft bezeichnet werden können. Damit ergeben sich pathologische Ausfälle, wie sie in Tabelle 6 dargestellt sind. Eine Aufzählung der bei den einzelnen Fällen ermittelten Werte (Tabelle 7) führte E u l e (29) zu dem Ergebnis, daß 18 von den untersuchten 25 Polyarthritikern einen mehr oder weniger deutlichen Hinweis auf das Vorliegen eines Leberschadens bieten. Unter Berücksichtigung der geäußerten Zweifel, ein Ergebnis des Bromthaleintestes von zwischen 6-8% bereits als positiv bezeichnen zu können, erniedrigt sich diese Zahl auf 16, wenn man den alleinigen Befund einer γ -Globulinerhöhung im Serumelektrophoresediagramm nicht als für einen Leberschaden spezifisch bei einer bestehenden chronischen Polyarthrititis ansieht. Dem gegenüber sprachen für eine Inselinsuffizienz die Ausfälle der Untersuchungen bei nur

einem Patienten, bei dem im Übrigen das gleichzeitige Vorliegen eines Leberschadens diskutiert wurde. Bei näherer Durchsicht der genannten Arbeit von E u l e (29) fiel uns jedoch ein weiterer Fall auf, bei dem der positive Ausfall des Tolbutamidtestes zusammen mit einer γ -Globulinerhöhung als leichter Leberschaden gedeutet wurde. Da man eine γ -Globulinerhöhung bei Polyarthritikern nicht als leberspezifisch ansehen kann, möchten wir diesen Fall ebenfalls als fragliche Inselinsuffizienz deuten. Die diskutierten von E u l e (29) erhobenen Befunde, die einen Hinweis auf das Vorliegen einer Leberschädigung zumindest funktioneller Art in einem relativ hohem Prozentsatz von Patienten mit chronischer Polyarthrititis lieferten, verlangen eine Überprüfung der Verhältnisse bei Nichtrheumatikern. Nur eine solche Gegenüberstellung kann die Häufung von Leberschäden bei der chronischen Polyarthrititis wahrscheinlich machen. Es wurde deshalb diese Fragestellung mit den gleichen Untersuchungsmethoden bei einem etwa gleich großen Kollektiv von Patienten mit verschiedenen, vorwiegend nicht chronisch-entzündlichen Erkrankungen überprüft. Außerdem wurden aus Vergleichsgründen zwei Patienten mit klinisch bekannter Leberschädigung herangezogen.

Bromthaleintest:

Bromthaleinkonzentration in %	Zahl der Fälle
1 - 5,9	14
6,0 - 8,9	5
9,0 - 11,9	2
12,0 und mehr	3
über 6 %	insgesamt 10

Tab. 1

Galaktoseprobe:

Galaktoseausscheidung in g	Zahl der Fälle
- 1,9	8
2,0 - 2,4	5
2,5 - 2,8	6
2,9 und mehr	6

Tab. 2

Glukosebelastung:

Fall	Nüchternwert	Blutzuckerspiegel in mg %		
		nach 30'	60'	90'
3	66	182	134	97
6	93	129	182	138
11	91	161	182	157
15	90	211	118	75
23	134	241	237	198

Tab. 3

Tolbutamidtest:

Fall	Nüch- tern- wert	Blutzuckerspiegel			
		abso- lut	nach 20 Min. bezog. auf Nüchternwert	abso- lut	nach 30 Min. bezog. auf Nüchternwert
15	67mg%	57mg%	82,6%	58mg%	86,4%
19	80mg%	80mg%	100,0%	69mg%	86,2%

Tab. 4

Elektrophorese:

Gamma-Globulin in %	Zahl der Fälle
- 21,9	11
22,0 - 25,9	4
26,0 - 29,9	6
30,0 und mehr	3
über 22 %	insgesamt 13

Tab. 5

Bromthaleintest (neu ausgewertet):

Bromthaleinkonzentration in %	Zahl der Fälle
1 - 7,9	16
8 - 11,9	5
12 und mehr	3
über 8 %	insgesamt 8

Tab. 6

Nr.	Galakt.- probe	Glukose- belast.	Tolbuta- midtest	Bromth.- test	Gamma- glob.	Beurteilung
1	+	Ø	Ø	+	Ø	leichter Leberschaden
2	Ø	Ø	Ø	+	+	l.L.sch.
3	Ø	+	Ø	Ø	Ø	l.L.sch.?
4	+	Ø	Ø	Ø	+	l.L.sch.
5	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	o.B.
6	Ø	+	Ø		+	l.L.sch.
7	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	o.B.
8	Ø	Ø	Ø	+	+	l.L.sch.
9	Ø	Ø	Ø	Ø	+	l.L.sch.
10	Ø	Ø	Ø	+	+	l.L.sch.
11	+	+	Ø	Ø	+	l.L.sch.
12	Ø	Ø	Ø	Ø		o.B.
13	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	o.B.
14	+	Ø	Ø	+	+	l.L.sch.
15	Ø	+	+	+	Ø	Inselin- suffizienz u. l.L.sch.
16	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	o.B.
17	+	Ø	Ø	Ø	+	l.L.sch.
18	Ø	Ø	Ø	+	Ø	l.L.sch.
19	Ø	Ø	+	Ø	+	l.L.sch.
20	Ø	Ø	Ø	+	Ø	l.L.sch.
21	Ø	Ø	Ø	Ø	+	l.L.sch.
22	Ø	Ø	Ø	+	+	l.L.sch.
23	+	+, +	Ø	+	+	schwer. L.sch.
24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	o.B.
25	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	o.B.

Tab. 7

E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

I. Angewandte Untersuchungsmethoden

Um die Funktion von Leber- und Inselapparat zu prüfen, wurden folgende Untersuchungsmethoden durchgeführt:

Zur Prüfung der Farbstoffexkretion der Leber wurde der BROM-THALEINTEST nach einer in unserer Klinik üblichen Modifikation der Originalmethode (82) durchgeführt. Die Exkretionsfunktion der Leber wurde gemessen an dem prozentualen Anteil des 45 Min. nach Injektion des Bromthaleins noch nachweisbaren Farbstoffes. Dem nüchternen Patienten werden nach Entnahme von 5 ml Blut durch die gleiche Kanüle 0,1 ccm Bromthalein (500 mg Phenoltetrabromphthalein-dinatriumsulfat in 10 ccm) je kg Körpergewicht bei Normalgewichtigen, bei Übergewichtigen zusätzlich 0,25 ccm je 10 kg Übergewicht, intravenös appliziert. 45 Min. nach der Injektion werden erneut 5 ml Blut entnommen. Enthält dieses Serum noch mehr als 8% des Farbstoffes, so weist dieser Wert auf eine Verminderung der exkretorischen Funktion der Leber und damit auf einen Leberparenchymschaden hin.

Der Kohlenhydratstoffwechsel wurde mit Hilfe der Galaktose- und Glukosebelastungsprobe, sowie des Tolbutamidtestes untersucht.

Die GALAKTOSEPROBE wurde nach der Methode von B a u e r (41) durchgeführt. Nach dem Wasserlassen am Abend wurden dem Patienten 40 g Galaktose in 400 ml Flüssigkeit oral gegeben. Der Urin der folgenden 12 Stunden wurde gesammelt. Eine Urinprobe wurde dann im Polarimeter polarisiert. Der abgelesene Wert mußte, da das Polarimeter für Glukose geeicht ist und die Galaktose stärker nach rechts dreht, mit dem Faktor 0,62 multipliziert werden. Der hierbei errechnete Wert in g% wurde auf die gesamte Urinmenge der 12 Stunden umgerechnet. Werte über 3 g in 12 Stunden werden als absolut pathologisch angesehen und sprechen für eine Parenchymschädigung der Leber. Schon Werte über 2 g lassen eine Parenchymschädigung nicht ausschließen.

Bei der einfachen GLUKOSEBELASTUNG (82, 91) erhält der zu untersuchende Patient nach Bestimmung des Nüchternblutzuckerspiegels 50 g Glukose oral. Danach wird jeweils nach 30, 60 und 90 Minuten der Blutzucker nach der Methode von H a g e d o r n - J e n s e n (82) bestimmt. Nüchternblutzuckerwerte über 120 mg% und ansteigende Werte über 180 mg% nach Glukoseapplikation weisen auf eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels hin und können sowohl auf einer Schädigung des Inselapparates als auch auf einer Störung der Leberfunktion beruhen.

Der von U n g e r und M a d i s o n 1958 (121) angegebene intravenöse TOLBUTAMIDTEST zur Feststellung leichter diabetischer Störungen bietet dem Glukosetoleranztest gegenüber den Vorteil größerer Spezifität (Unabhängigkeit von etwaigen Leberfunktionsstörungen), leichterer Reproduzierbarkeit und kürzerer Versuchsdauer (96, 88, 83). 10 ccm einer 10%igen (121, 122) Tolbutamidlösung (in unseren Versuchen: Rastinon "Hoechst": N-[4-Methyl-benzolsulfonyl]-N-butyl-harnstoff) werden dem Patienten nach Bestimmung des Nüchternblutzuckerspiegels intravenös in einem Zeitraum von 2 Minuten injiziert (121, 96, 88, 122, 30). Erneute Blutzuckerbestimmungen erfolgen 20 und 30 Minuten nach Beendigung der Injektion und werden nach H a g e d o r n - J e n s e n (82) durchgeführt. Sie zeigen unterschiedliche Kurvenverläufe zwischen Diabetikern und Stoffwechselgesunden (6). Der Blutzuckerabfall erreicht sein Minimum zwischen 20 und 40 Minuten post injectionem (121, 122, 96, 30). 20 Minuten nach der Injektion liegt der Blutzuckerspiegel bei 94% der Diabetiker noch bei oder über 84% (in 95% bei oder über 80%) des Nüchternblutzuckerspiegels, während er bei 94% der Stoffwechselgesunden auf 80% oder niedriger (bei 96% unter 84%) abgefallen ist (121). Blutzuckerwerte zwischen 80 und 84% bei der Bewertung 20 Min. nach Rastinoninjektion sind als fraglich, nicht sicher pathologisch zu werten (121, 96). 30 Minuten nach der Injektion liegt der Blutzuckerwert bei 82% der Diabetiker bei oder über 77% des Nüchternblutzuckerspiegels, während er bei 99% der Nichtdiabetiker unter 77% abfällt (100% liegen unter 80%) (121). Nach diesen Ergebnissen ist bei der Auswertung des

20-Minuten-Wertes ein Abfall der Blutzuckerwerte auf zwischen 80 und 84% als fraglich pathologisch und ein Blutzuckerwert über 84% des Ausgangsniveaus als sicher pathologisch zu bezeichnen. In der Gesamtauswertung wurde ein Abfall auf über 80% des Ausgangswertes als Grenze festgelegt. 30 Minuten nach Tolbutamidinjektion bezeichnen wir einen Abfall auf über 77% des Ausgangswertes als pathologisch. Wenn 20 Minuten nach Tolbutamidapplikation ein normaler Wert erzielt wurde, war der Ausfall des Testes in jedem Falle als normal zu bezeichnen, auch wenn nach 30 Minuten der Blutzuckerwert wieder auf über 77% des Ausgangswertes angestiegen war. Dagegen ist eine verzögerte Reaktion im Sinne eines fraglich pathologischen Verhaltens anzunehmen, wenn nur der 30-Minuten-Wert unter 77% liegt und beim 20-Minuten-Wert ein pathologischer Wert vorliegt.

Zur Bestimmung des γ -Globulins im Serum wurde die PAPIERELEKTROPHORESE durchgeführt. Mit der Methode von Grassmann und Hannig (42, 43) wurden die Serumeiweißkörper nach ihrer Auftrennung nach der Transparenzmethode ausgewertet. Die Flächen der einzelnen Fraktionen wurden planimetrisch bestimmt. Werte der γ -Globulinfraktion über 22% des Gesamteiweißgehaltes sind als pathologisch zu werten (97). Die Unspezifität des Auswertungswertes dieser Methode wurde bereits oben ausführlich erörtert.

II. Krankengut

Es wurden 27 Patienten mit verschiedenen internen, nicht akut oder chronisch entzündlichen Erkrankungen untersucht. Die Diagnosen sind in Tabelle 8 enthalten. Weder anamnestisch noch klinisch boten sie einen Anhaltspunkt für eine Stoffwechselfunktionsstörung der Leber oder des Inselapparates. Auch bei den sechs Patienten mit einer Cholezystopathie bzw. Zustand nach Cholezystektomie bestand klinisch zunächst kein Anhaltspunkt für eine Leberschädigung oder einen Diabetes. Zur Kontrolle wurden noch zwei Fälle mit behandelter Leberschädigung heran-

gezogen. Bei dem ersten Fall (Nr. 28) bestand eine laparoskopisch gesicherte posthepatitische Zirrhose sowie eine Lambliasis des Duodenums. Bei dem zweiten Fall (Nr. 29) wurde anlässlich einer Cholezystektomie bei phlegmonöser Cholezystitis eine wenig ausgeprägte Leberzirrhose mit verdickter Leberkapsel diagnostiziert.

III. Ergebnisse

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, daß von den 27 untersuchten Patienten mit internen Erkrankungen außer Leberschädigungen zehn Patienten (37,04%) einen pathologischen Ausfall des Bromthaleintestes aufwiesen. Drei von diesen Patienten hatten eine Cholezystopathie bzw. einen Zustand nach Gallenblasenoperation, weshalb eine hierdurch bedingte Leberschädigung als Ursache des pathologischen Ausfalls des Bromthaleintestes diskutiert werden muß.

Von den 27 Patienten zeigten zwei Fälle (7,4%) eine pathologische Galaktosebelastung. Beide Fälle hatten gleichzeitig eine vermehrte Bromthaleinretention, aber nur ein Fall gehörte zu denen, bei denen eine Cholezystopathie vorlag.

Die Glukosebelastung fiel in neun von 27 Fällen pathologisch aus (33,3%), wobei bei Kontrolluntersuchungen in vier von diesen neun Fällen die Glukosebelastung normal gefunden wurde. In der Auswertung wurden diese Fälle mit unterschiedlichem Ergebnis als pathologisch bezeichnet. Zwei von den pathologischen Glukosebelastungen zeigten eine vermehrte Farbstoffretention im Bromthaleintest. Nur ein Fall wies gleichzeitig eine pathologische Galaktosebelastung auf. Dieser eine Fall mit der klinischen Diagnose einer Cholezystopathie zeigte auch gleichzeitig einen krankhaften Ausfall des Bromthaleintestes.

Nr.	Name	Diagnose	Gesch.	Alter	Brom- thal.- test in %	Gamma- globu- lin in %	Galaktose- probe in g
1.	G.C.	Cholelithiasis, Uretherpolyp	w.	56	2,88	24,0	0,60
2.	F.A.	Chronische Bronchitis, Emphysem	m.	62	2,72	23,8	0,24
3.	G.F.	Dekompensierte Hypertonie	m.	70	4,80	16,4	0,63
4.	P.A.	Myokardschaden	w.	61	7,00	18,1	0,00
5.	S.M.	Hypotonie, Degener. WS-Erkrankungen	w.	60	10,00	22,4	1,00
6.	W.A.	Hypertonie	w.	53	5,60	18,2	0,98
7.	W.G.	Anazidität, Enteritis, Herzinsuff.	m.	74	4,80	18,8	0,24
8.	S.E.	Hypothyreose, Juvenile Adipositas	w.	17	5,60	22,5	0,38
9.	S.M.	Ovarialinsuffizienz	w.	28	3,20	19,7	0,28
10.	R.A.	Hypazidität, Hyperplast. Gastritis	w.	45	4,00	20,0	0,31
11.	H.A.	Hyperazidität, Refluxösophagitis	w.	65	1,60	19,0	0,56
12.	G.F.	Gastroduodenitis, Cholezystitis	w.	56	5,60	19,0	1,40
13.	S.B.	Hypertonie	w.	64	10,86	18,4	2,80
14.	R.J.	Dekomp. Hypertonie, Cholezystopathie	m.	65	8,00 9,60	19,4	0,00
15.	S.C.	Osteoporose, Cholezystopathie	w.	55	19,20 9,60	15,1	3,54
16.	G.G.	Ulcera duodeni et ventriculi	m.	45	5,30	17,7	0,73
17.	W.A.	Dekompensierte Herzinsuff.	m.	73	28,80	21,9	0,45
18.	W.M.	Dekomp. Hypertonie, Arthr. deform.	w.	67	6,08	14,7	0,57
19.	M.J.	Gastroduodenitis	m.	42	4,20	16,1	0,25
20.	S.H.	Kein organischer Befund	m.	42	3,20	17,6	0,00
21.	G.M.	Klimakt. Beschw., HWS-Syndrom	w.	27	7,90	23,2	0,11
22.	A.B.	Klimakterische Beschwerden	w.	62	4,00	20,3	0,42
23.	W.B.	Osteoporose, Osteochondrose	w.	56	16,80 16,80	15,7	1,91
24.	S.E.	Duodenaldivertikel, Arthr. deform.	w.	69	8,00	21,5	4,00
25.	G.H.	Zust. nach Cholezystektom., Anazidit.	m.	44	9,70	23,9	0,72
26.	L.R.	Subazidität, Leberschaden?	w.	57	20,80	17,4	0,00
27.	M.G.	Hypertonie	m.	62	14,60	18,8	1,71
28.	E.G.	Posthepatitische Zirrhose, Lamblias.	w.	52	42,40	31,4	3,24
29.	H.A.	Präzirrhose, Zust. nach Cholezystekt.	w.	72	1,60	21,5	0,31

Blutzuckerwerte nach Glukosebelastung				Blutzuckerwerte nach Tolbutamidbelastung				Urin- zuck.	
nü.	30'	60'	90'	in mg%				in % d. Nüchternw.	
nü.	20'	30'	nü.	20'	30'	nü.	20'	30'	
82	175	130	86	98	46	57	100	46,9	58,2 Ø
89	194	118	164	104	57	68	100	54,8	65,4 Ø
78	115	127	61						
96	171	147	174	110	87	69	100	79,1	67,7 Ø
76	167	168	84	101	58	56	100	57,4	55,5 Ø
67	145	130	122	113	74	86	100	65,5	67,1 Ø
85	134	175	138	89	86	81	100	96,6	91,1 Ø
79	179	217	152	98	59	68	100	60,2	69,4 Ø
83	159	208	141						
96	156	124	138	78	71	63	100	91,0	80,8 Ø
95	115	145	110	88	34	62	100	38,6	70,4 Ø
80	145	119	71	103	74	63	100	71,8	61,2 Ø
83	140	159	113	101	79	77	100	78,2	76,2 Ø
103	187	169	116	94	83	63	100	88,3	67,0 Ø
93	191	217	141						
93	129	153	96	52	68	74	100	130,8	142,3 Ø
97	190	154	186	103	56	45	100	54,4	43,7 Ø
54	190	106	122						
79	122	186	88	106	72	68	100	67,9	64,2 Ø
66	174	200	142						
57	162	181	139	88	83	43	100	94,2	48,9 Ø
71	127	143	110						
104	106	134	150	52	52	59	100	100,0	113,5 Ø
105	178	124	91	89	58	55	100	65,2	61,8 Ø
77	124	131	78	103	74	49	100	71,8	47,6 Ø
107	130	149	76	87	69	67	100	79,3	77,0 Ø
108	141	193	179	99	83	86	100	83,8	86,9 Ø
98	172	124	69						
115	161	188	147	112	116	99	100	103,6	88,4 Ø
74	139	92	116						
78	116	114	96	103	78	92	100	75,7	89,3 Ø
111	169	173	141	109	84	69	100	77,1	63,3 Ø
90	157	134	117	105	97	81	100	92,4	77,1 Ø
83	159	96	60	43	90	88	100	209,3	204,7 Ø
44	131	126	132	76	90	81	100	131,6	106,7 Ø
87	176	131	80	75	43	64	100	57,3	85,3 Ø
104	154	108	79	56	39	57	100	69,6	101,8 Ø

Vier von den 27 Gesamtfällen (14,8%) ergaben einen pathologischen Ausfall des Tolbutamidtestes, wovon drei Patienten gleichzeitig eine pathologische Glukosebelastung aufwiesen. Keiner von diesen Fällen zeigte gleichzeitig eine pathologische Galaktosebelastung. Ein Fall hatte gleichzeitig einen pathologischen Bromthaleintest. Da, wie später auszuführen sein wird und bereits an anderer Stelle diskutiert wurde (74), ein pathologischer Ausfall des Tolbutamidtestes bei erniedrigten Ausgangswerten nicht verwertbar ist, wurde bei Blutzuckerausgangswerten von unter 80 mg% vor Tolbutamidbelastung ein pathologischer Ausfall des Testes nicht als solcher verwertet. Dieses Verhalten zeigte sich bei fünf unserer Patienten. Bei einem von diesen war bei einer Kontrolluntersuchung (in der Tabelle nicht enthalten) der Ausgangswert über 80 mg% und gleichzeitig der Tolbutamidtest ebenfalls normal. Bei einem weiteren Patienten mit erniedrigtem Ausgangswert und pathologischem Ausfall des Tolbutamidtestes ergab eine Kontrolle bei normalem Ausgangswert ebenfalls einen pathologischen Ausfall des Testes. Dieser Fall ist deshalb bei der Aufzählung der nichtverwertbaren Fälle mit pathologischem Ausfall bei erniedrigtem Ausgangswert nicht berücksichtigt und wurde unter die pathologischen Fälle eingereiht. Weiterhin wurde eine verzögerte Reaktion in oben definiertem Sinn bei zwei Patienten festgestellt. In beiden Fällen war gleichzeitig die Glukosebelastung pathologisch, wobei allerdings bei Kontrolluntersuchungen bei einem dieser Fälle ein normales Ergebnis erhalten wurde.

Die γ -Globuline in ihrem prozentualen Anteil am Gesamteiweiß waren in sechs von insgesamt 27 Fällen (22,2%) erhöht, wenn man 22 Relativ-% als obere Normgrenze annimmt. Über 24 Relativ-% wurde kein Wert erhoben. Damit möchten wir die γ -Globulinerhöhungen in allen sechs Fällen nur als mäßig und die Werte als fraglich pathologisch bezeichnen. Von diesen sechs fraglich pathologischen Werten zeigten zwei Fälle eine Korrelation zu einem pathologischen Ausfall des Bromthaleintestes, zwei weitere eine gleichzeitige pathologische Glukosebelastung, während kein Fall eine gleichzeitige pathologische Ga-

laktosebelastung aufwies. Zwei Fälle zeigten einen pathologischen Wert bei dem intravenösen Tolbutamidtest. Vor der Belastungsprobe wurde Urinzucker in keinem der 27 Fälle nachgewiesen.

In Tabelle 9 wurde die Bewertung der Untersuchungsergebnisse unserer Untersuchungsreihe für die einzelnen Teste nochmals zusammengefaßt, desgleichen in Tabelle 10 die von E u l e (29) erhobenen Untersuchungsbefunde bei chronischen Polyarthritikern, wobei die Auswertung nach den in dieser Arbeit festgelegten Grenzwerten und Kriterien nochmals überprüft wurde.

In Tabelle 11 haben wir die von E u l e (29) bei Polyarthritikern und von uns bei Patienten mit anderen internen Erkrankungen gefundene Fallzahl pathologischer Ausfälle bei den einzelnen Reaktionen in ihrer Korrelation zueinander aufgezeichnet.

Über die 27 Fälle nichtpolyarthritischer Patienten hinaus haben wir gesondert zwei Leberkranke untersucht, die wegen der der Arbeit zugrunde liegenden Fragestellung nicht mit unter die den Polyarthritikern gegenüberzustellenden Fälle eingereiht werden konnten. Es handelt sich um einen Fall einer posthepatischen Zirrhose und einen Fall einer Präzirrhose (Zustand nach Cholezystektomie). Bei einem dieser Fälle (posthepatische Zirrhose) waren der Bromthaleintest, die γ -Globuline des Serumeiweißes und die Galaktosebelastung eindeutig positiv. Der zweite Fall (Präzirrhose) war in allen Reaktionen negativ und wurde nur makroskopisch anläßlich einer Laparatomie (Cholezystektomie) diagnostiziert.

Nr.	Brom- thal.- test	Gamma- globu- lin	Gal.- probe	Gluk.- bel.	Tolbutamidtest				Urin- zucker
					nor- mal	path.	ver- zö- gert	niedr. Aus- gangs- wert	
1	Ø	(+)	Ø	Ø	Ø				Ø
2	Ø	(+)	Ø	+, Ø	Ø				Ø
3	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø				Ø
4	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø				Ø
5	+	(+)	Ø	Ø	Ø				Ø
6	Ø	Ø	Ø	(+)		+			Ø
7	Ø	Ø	Ø	+, +	Ø				Ø
8	Ø	(+)	Ø	Ø				+	Ø
9	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø				Ø
10	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø				Ø
11	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø				Ø
12	Ø	Ø	Ø	+, +			+		Ø
13	+	Ø	Ø	Ø				+	Ø
14	+	Ø	Ø	+, +	Ø				Ø
15	+	Ø	+	+, +	Ø				Ø
16	Ø	Ø	Ø	+, Ø			+		Ø
17	+	Ø	Ø	Ø				+	Ø
18	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø				Ø
19	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø				Ø
20	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø				Ø
21	Ø	(+)	Ø	+, Ø		+			Ø
22	Ø	Ø	Ø	+, Ø		+			Ø
23	+	Ø	Ø	Ø	Ø				Ø
24	+	Ø	+	Ø	Ø				Ø
25	+	(+)	Ø	Ø		+			Ø
26	+	Ø	Ø	Ø				+	Ø
27	+	Ø	Ø	Ø				+	Ø

Tab. 9

Nr.	Brom- thal.- test	Gamma- globu- lin	Gal.- probe	Gluk.- bel.	Tolbutamidtest			
					nor- mal	path.	ver- zö- gert	niedr. Aus- gangs- wert
1	+	Ø	(+)	Ø	Ø			
2	+	+	Ø	Ø	Ø			
3	Ø	Ø	Ø	+	Ø			
4	Ø	+	+	Ø	Ø			
5	Ø	Ø	Ø	Ø			+	
6		+	Ø	+	Ø			
7	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			
8	Ø	+	Ø	Ø	Ø			
9	Ø	+	Ø	Ø	Ø			
10	Ø	+	Ø	Ø	Ø			
11	Ø	+	+	+	Ø			
12	Ø		Ø	Ø	Ø			
13	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			
14	+	+	+	Ø	Ø			
15	+	Ø	Ø	+		+		
16	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			
17	Ø	+	+	Ø	Ø			
18	+	Ø	Ø	Ø			+	
19	Ø	+	Ø	Ø				+
20	+	Ø	Ø	Ø	Ø			
21	Ø	+	Ø	Ø			+	
22	+	+	Ø	Ø			+	
23	+	+	(+)	+	Ø			
24	Ø	Ø	Ø	Ø			+	
25	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			

Tab. 10

	Polyar- thritiker	Nichtpoly- arthritiker
Gesamtzahl der Fälle	25	27
Bromthaleintest pathologisch	8	10
Galaktosebelastung pathologisch	6	2
Glukosebelastung pathologisch	5	9 (4) ⁺
Tolbutamidtest pathologisch	1	4
Tolbutamidtest verzögert	5	2
Tolbutamidtest mit niedrigem Ausgangswert	1	5
Gamma-Globulin pathologisch	13	6
Bromthaleintest und Galakto- sebelastung pathologisch	3	2
Galaktosebelastung und Gluko- sebelastung pathologisch	2	1
Glukosebelastung und Brom- thaleintest pathologisch	2	2
Glukosebelastung und Galakto- sebelastung und Bromthalein- test pathologisch	1	1
Tolbutamidtest und Glukose- belastung pathologisch	1	3
Tolbutamidtest verzögert und Glukosebelastung pathologisch	0	2
Tolbutamidtest und Brom- thaleintest pathologisch	1	1
Tolbutamidtest verzögert und Bromthaleintest pathologisch	2	0

⁺: Die in () angegebene Zahl bezieht sich auf die Anzahl positiver Ausfälle, die auch bei Kontrolle noch einen positiven Ausfall ergaben.

Tab. 11

	Polyar- thritiker	Nichtpoly- arthritiker
Tolbutamidtest und Galakto- sebelastung pathologisch	0	0
Tolbutamidtest verzögert und Galaktosebelastung pathologisch	0	0
Tolbutamidtest und Glukose- belastung und Bromthalein- test pathologisch	1	0
Tolbutamidtest verzögert und Glukosebelastung und Brom- thaleintest pathologisch	0	0
Tolbutamidtest und Galakto- sebelastung und Bromthalein- test pathologisch	0	0
Tolbutamidtest verzögert und Galaktosebelastung und Brom- thaleintest pathologisch	0	0
Gamma-Globulin und Brom- thaleintest pathologisch	4	2
Gamma-Globulin und Glukose- belastung pathologisch	3	2
Gamma-Globulin und Galakto- sebelastung pathologisch	5	0
Gamma-Globulin und Tolbuta- midtest pathologisch	0	2
Gamma-Globulin pathologisch und Tolbutamidtest verzögert	2	0
Gamma-Globulin und Galakto- sebelastung und Glukosebe- lastung pathologisch	2	0
Gamma-Globulin und Brom- thaleintest und Galaktose- belastung pathologisch	2	0

Tab. 11 (Fortsetzung)

D i s k u s s i o n

Entsprechend der Problemstellung dieser Arbeit war zunächst zu untersuchen, ob im Vergleich zu der von E u l e (29) erhobenen Feststellung, daß bei chronischen Polyarthritikern in einem relativ hohen Prozentsatz ein Anhalt für das Vorliegen einer Leberschädigung gegeben ist, das gleiche Verhalten bei Patienten mit anderen internen Erkrankungen zu beobachten ist. Nur nach Klärung dieser Frage darf behauptet werden, daß eine begleitende Leberschädigung bei chronischen Polyarthritikern eine relativ häufige Erscheinung ist. Hierzu schien es notwendig, die Kriterien, nach denen das Vorliegen eines Leberschadens von E u l e (29) als gegeben oder wahrscheinlich bezeichnet wurde, nochmals kritisch zu beleuchten. Zunächst erscheint es uns problematisch, allein auf Grund erhöhter γ -Globulinwerte bei chronischen Polyarthritikern einen Leberschaden anzunehmen. Wir möchten diese zwei Fälle von E u l e (29) deshalb nicht unter die Leberschädigungen bei Polyarthritikern einreihen. Bei den Patienten unserer Versuchsreihe waren γ -Globulinerhöhungen ohnehin nicht als sicher pathologisch verwertbar, da wir Werte zwischen 22 und 24 Relativ-% nach den in unserer Klinik festgelegten Normalwerten nur als fraglich pathologisch bezeichnen können.

Zur Bewertung des Bromthaleintestes ist zu sagen, daß er bei Kontrollen stark schwankende Werte ergab und in einem sehr hohen Prozentsatz pathologische Werte lieferte, ohne daß bei anderen Untersuchungen ein Anhalt auf das Vorliegen einer Leberschädigung gefunden wurde. Dieses gilt im Rahmen unserer Untersuchung besonders für die Galaktosebelastung. So haben wir in sieben von diesen insgesamt 27 Fällen einen pathologischen Bromthaleintest gefunden, wobei die Galaktosebelastung und die Glukosebelastung normal waren. In einem weiteren Fall war nur die Glukosebelastung pathologisch bei normaler Galaktosebelastung. Nur in zwei weiteren Fällen mit einem pathologischen Bromthaleintest zeigte auch die Galaktosebelastung, davon in einem Fall zusätzlich die Glukosebelastung, einen

pathologischen Ausfall. Von den sieben Fällen mit lediglich pathologischem Bromthaleintest erschien klinisch ein latenter Leberschaden möglich. Bei zwei von den drei Fällen mit pathologischem Bromthaleintest und gleichzeitig pathologischer Galaktose- bzw. Glukosebelastungsprobe war dagegen klinisch ein Anhalt für einen latenten Leberschaden gegeben. Damit müssen Zweifel an der Methodik oder an der Leberspezifität des Bromthaleintestes geäußert werden. Auch T a u b n e r (118) bezweifelt die Leberspezifität des Bromthaleintestes auf Grund eingehender Untersuchungen. Damit muß der von E u l e (29) bei den chronischen Polyarthritikern diagnostizierte Leberschaden in sechs weiteren Fällen als fraglich bezeichnet werden, auch wenn unter diesen Fällen teilweise ein pathologischer Bromthaleintest gleichzeitig mit einem erhöhten γ -Globulin auftritt, da nicht entschieden werden kann, inwieweit die γ -Globulinerhöhung bei der bestehenden Polyarthrititis als Ausdruck einer Leberschädigung gewertet werden darf. Da bei einem weiteren Fall eines pathologischen Bromthaleintestes mit gleichzeitig pathologischem Tolbutamidtest neben einer Inselinsuffizienz ein leichter Leberschaden diagnostiziert wurde, ist auch bei diesem Fall ein neben der Inselinsuffizienz bestehender Leberschaden als fraglich zu bezeichnen. Zu diskutieren ist ferner, durch welche Ursache alleinige Ausfälle der Glukosebelastungen mit oder ohne Erhöhungen der γ -Globuline bedingt sind. Von diesen Fällen werden von E u l e (29) zwei als Leberschaden diagnostiziert. Als weitgehend sicheren Anhalt für einen Leberschaden möchten wir damit nur einen pathologischen Ausfall der Galaktosebelastung, eventuell zusammen mit einem pathologischen Bromthaleintest, werten. Bei der Unklarheit des Aussagewertes der herangezogenen Teste erscheint eine Gegenüberstellung der Ausfälle unserer Untersuchungen im Vergleich zu denen von E u l e (29) zunächst ohne Diskussion über das etwaige Vorliegen einer Leberschädigung anzeigt. Die gefundenen Verhältnisse sind aus der bereits erwähnten Tabelle 11 leicht zu ersehen. Es fällt auf, daß deutliche Unterschiede in beiden Gruppen hinsichtlich pathologischer Ausfälle der Galaktosebelastung be-

stehen, indem 24,0% bei Rheumatikern, 7,4% bei Nichtrheumatikern gegenüberstehen. Weitere Unterschiede wurden in den Fällen mit gleichzeitiger γ -Globulinerhöhung und pathologischem Bromthaleintest gefunden, wobei 16,0% bei Rheumatikern, 7,4% bei Nichtrheumatikern gegenüberstehen. Schließlich fallen 20,0% einer gleichzeitigen γ -Globulinvermehrung und pathologischen Galaktosebelastung bei Rheumatikern gegenüber 0% bei Nichtrheumatikern auf. Auffallend ist eine höhere Quote pathologischer Glukose- und Tolbutamidbelastungsproben bei Nichtrheumatikern, sowohl einzeln, als auch bei gemeinsamem Vorkommen. Der Unterschied wird jedoch wesentlich geringer, wenn man die verzögerten Reaktionen mit als pathologisch bezeichnet. Alle anderen Testkombinationen ergaben keine deutlichen Abweichungen zwischen den Rheumatikern und Nichtrheumatikern.

Da bei den Rheumatikern eine höhere Quote positiver Galaktosebelastungen sichtbar wurde, kann selbst unter Berücksichtigung der geäußerten Zweifel hinsichtlich der Bewertbarkeit des Bromthaleintestes gesagt werden, daß Leberschädigungen bei Rheumatikern häufiger gegenüber Nichtrheumatikern zu sein scheinen. Dennoch dürfte die Anzahl erwiesener Leberschädigungen bei Polyarthritikern nicht so hoch zu beziffern sein, wie dies E u l e (29) annimmt, zumal die Quote der positiven Bromthaleinteste und der Patienten mit gleichzeitig positivem Bromthaleintest und Galaktosebelastung in beiden Krankheitsgruppen keine deutlichen Unterschiede aufweist.

Auffallend ist, daß die Nichtrheumatiker in einem höheren Prozentsatz positive Glukosebelastungen gegenüber den Rheumatikern zeigten. Das gleiche gilt für den Tolbutamidtest, wenn man die nur verzögerten Reaktionen außer acht läßt. Ob hierbei ein Zusammenhang mit den von G á s p á r d y und V i d a (38) erhobenen Befunden eines im Allgemeinen niedriger liegenden Nüchternblutzuckers bei Polyarthritikern besteht, erscheint zweifelhaft, muß jedoch diskutiert werden.

Unabhängig von der Fragestellung dieser Arbeit ergaben sich interessante Aspekte hinsichtlich der Bewertbarkeit des Tolbutamidtestes im Rahmen der Zuckerstoffwechselproben. Wir haben hierzu zusammen mit unseren Ergebnissen auch die Resultate der von E u l e (29) gemeinsam ausgewertet.

Da die vorliegenden Ergebnisse einen Hinweis auf eine relativ hohe Anzahl pathologischer Ausfälle bei niedrigen Blutzuckerwerten vor der Tolbutamidbelastung boten, haben wir unsere Fälle in Gruppen bezüglich der Höhe des Ausgangswertes aufgeteilt. Die nach diesen Gesichtspunkten dargestellten Resultate sind aus der Tabelle 12 zu ersehen. Sie zeigt, daß trotz der relativ geringen Patientenzahl in den Gruppen mit Ausgangswerten unter 80 mg% anteilmäßig ein pathologischer Ausfall des Tolbutamidtestes in einer relativ großen Anzahl der Patienten deutlich wird. Von den pathologischen Werten der Patienten mit erniedrigten Ausgangswerten liegt in keinem Fall gleichzeitig eine pathologische Glukosebelastung vor, weshalb das Vorliegen einer diabetischen Stoffwechselstörung im Sinne eines latenten Diabetes von vornherein in Zweifel gezogen werden mußte. Dagegen fiel bei den fünf Patienten mit pathologischem Tolbutamidtest in der Gruppe der normalen Ausgangswerte über 80 mg% in vier Fällen die Glukosebelastung pathologisch aus. Da von diesen Probanden mit pathologischer Glukosebelastung keiner gleichzeitig eine pathologische Galaktosebelastung aufwies, kann sowohl das Ergebnis des Tolbutamidtestes als auch der Glukosebelastung auf eine diabetische Stoffwechselstörung bezogen werden, zumal auch die übrigen durchgeführten Untersuchungen keinen sicheren Hinweis auf eine bestehende Leberschädigung ergaben. Bei insgesamt acht Patienten mit pathologischer Glukosebelastung bei gleichzeitig normalem Tolbutamidtest war in drei Fällen gleichzeitig die Galaktosebelastung pathologisch, was in Zusammenhang mit den übrigen durchgeführten Untersuchungen für das Vorliegen einer Leberschädigung als Ursache einer pathologischen Glukosebelastung in diesen Fällen spricht. Bei weiteren drei Patienten legen

pathologische andere Leberfunktionsproben einen Leberschaden nahe. Bei Betrachtung der verzögerten Reaktionen nach oben genannter Definition fällt auf, daß in den Gruppen mit erniedrigtem Ausgangswert zwei Fälle dieses Verhalten zeigten, deren Glukosebelastungen ebenso wie bei pathologischem Ausfall des Tolbutamidtestes normale Ergebnisse zeigten. Bei den fünf Fällen einer verzögerten Reaktion mit normalem Ausgangswert ergaben die Glukosebelastungen bei zwei Patienten pathologische Werte bei gleichzeitig normaler Galaktosebelastung.

Die Versuchsergebnisse zeigen, daß ein pathologischer Ausfall des Tolbutamidtestes bei erniedrigten Blutzuckerausgangswerten nicht im pathologischen Sinn bezüglich einer diabetischen Stoffwechselstörung zu verwerten ist. Dabei können pathologische Ausfälle des Tolbutamidtestes oder verzögerte Reaktionen bei Ausgangswerten von unter 80 mg% und mit Sicherheit von unter 60 mg% nicht verwertet werden. Da bei niedrigen Nüchternblutzuckerwerten eine diabetische Stoffwechselstörung ohnehin unwahrscheinlich ist, erfährt der Tolbutamidtest unter Berücksichtigung der von uns angegebenen Beobachtungen keine Einbuße seines Wertes in der Diagnostik. Eine weitere Stütze für die Annahme, daß mit Sicherheit pathologische Ausfälle des Tolbutamidtestes bei Ausgangswerten unter 60 mg% nicht im Sinne einer diabetischen Stoffwechselstörung zu verwerten sind, bietet die Tatsache, daß in dieser Gruppe die prozentualen Werte 20 und 30 Minuten nach Tolbutamidbelastung gegenüber dem Ausgangswert in den meisten Fällen deutlich höher liegen und im Mittel einen Anstieg über den Ausgangswert zeigen. Dieses Verhalten bei niedrigen Nüchternblutzuckerwerten im Sinne einer gegenregulatorischen Reaktion spricht damit indirekt sogar für eine besonders gute Reaktionsfähigkeit des Inselapparates. Die erwähnte Tatsache, daß von acht pathologischen Glukosebelastungen bei normalem Tolbutamidtest sechs Patienten einen Anhalt für das Vorliegen einer Leberschädigung boten, wovon drei außer anderen pathologischen Leberfunktionsproben eine pathologische Galaktosebelastung zeigten, weist zusätzlich darauf hin, daß der Aussagewert einer patho-

Gruppeneinteilung nach dem Nüchtern- wert mg%		Gesamtfallzahl	20'-Wert 80% u. 30'-Wert 77% oder 20'-Wert 80% u. 30'-Wert 77% "normal" 20'-Wert 80% u. 30'-Wert 77% "pathologisch" 20'-Wert 80% u. 30'-Wert 77% "fraglich patho- logisch"			Mittelwert (Streuung) in % des Nüchternwertes 20' p.i. 30' p.i.	
1	60	5	2 1(1)	3 0(0)	0 0(0)	117,7 (69,6-209,3)	136,3 (101,8-104,7)
2	60-69	4	2 1(0)	1 0(0)	1 0(0)	70,6 (50,8-85,1)	65,0 (43,5-86,6)
3	70-79	6	3 0(0)	2 0(0)	1 0(0)	78,7 (38,6-131,6)	73,7 (35,9-106,7)
4	80	39	29 6(2)	5 4(0)	5 2(0)	71,0 (38,6-103,6)	64,5 (42,2-91,1)

Tab. 12

logischen Glukosebelastung hinsichtlich einer diabetischen Stoffwechselstörung gegenüber dem Tolbutamidtest relativ gering ist und in vielen Fällen durch eine Funktionsstörung der Leber bedingt sein kann.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Im Anschluß an frühere Arbeiten über den Befund von Leberschäden und Kohlenhydratstoffwechselstörungen bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis wurde vergleichsweise ein Kollektiv von Patienten mit anderen, nicht entzündlichen und meist nicht chronischen Erkrankungen, ferner Cholezystopathien und einige chronische Leberschäden untersucht. Es wurden die Ergebnisse des Bromthaleintestes, der Serumelektrophorese, der Glukose- und Galaktosebelastung, sowie des Tolbutamidtestes gegenübergestellt. Es fanden sich gegenüber den Polyarthritikern weniger Anhaltspunkte für einen Leberschaden, dagegen in einem höheren Prozentsatz latente Kohlenhydratstoffwechselstörungen. Eine strengere Bewertung des Bromthaleintestes erscheint problematisch. Schließlich ergaben die Untersuchungen eine höhere Spezifität des Tolbutamidtestes gegenüber der Glukosebelastung hinsichtlich einer insulären Insuffizienz. Pathologische Ausfälle des Tolbutamidtestes bei sehr niedrigen Blutzuckerausgangswerten sind nicht verwertbar.

Literaturverzeichnis

- 1) Achelis, J.D.: zit. Lübken, W. (67)
- 2) Adlersberg und Paul: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 3) Alessio: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 4) Archer, B.A.: Liver Function Tests in Non-specific Arthritis with Special Reference to Hyperglobulinaemia. *Ann. Int. Med.* 34, 1173 (1951); zit. Dresner, E. (25)
- 5) Bachert: *Zbl. inn. Med.* 59, 689 (1938); zit. Schmid, J. (109)
- 6) Baretto, H.P.B. und Recant, L.: Tolbutamide Studies in Pre-diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 82, 568 (1959)
- 7) Basler: *Zbl. inn. Med.* 61, 725 (1940); zit. Schmid, J. (109)
- 8) Bauer, W., Clark, W.S., Dienes, L.: Speculations on the Etiology of Rheumatoid Arthritis. *The Practitioner* 166, 5 (1951)
- 9) Bingen, E.M. und Stolte, J.B.: *Rev. rhumatisme* 17, 53 (1950); zit. Lühr, K. und Finkenstein, U. (68)
- 10) Bjerneboe, M. und Krag, P.: *Acta path. microbiol. scand.* 24, 352 (1947); zit. Schmengler, F.E. (108)
- 11) Block, W.D.; Buchanan, O.H. and Freyberg, R.H.: Serum Lipids in Patients with Rheumatoid Arthritis and in Patients with Obstructive Jaundice; Comparative Study. *Arch. Int. Med.* 68, 18 (1941); zit. Dresner, E. (25)
- 12) Card: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 13) Carter, A.B. and Mac Lagen, N.F.: Some Observations on Liver Function Tests in Diseases Not Primarily Hepatic. *Brit. M. J.* 2, 80 (1946); zit. Dresner, E. (25)
- 14) Cattan, R., Dausset, J. und Pariente, P.: *Presse méd.* 59, 1513 (1951); zit. Schmengler, F.E. (108)
- 15) Choi: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 16) Craig u. Mitarb.: zit. Schmengler, F.E. (107, 108)
- 17) Creutzfeld, W.: Die Rolle der Leber im Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe. 4^e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète. *Éditions Médecine et Hygiène, Genève*, Vol. I, 696, (10.-14. Juli 1961)

- 18) Dale und Laidlow: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 19) Darby, P.W.: Liver Function Tests in Rheumatoid Arthritis. J. Clin. Path. 9, 153 (1956); zit. Dresner, E. (25)
- 20) Dausset, J. und Marchal, G.: Cirrhose hépatique avec une substance sérique anti-foie. Immunopathologie, Basel/ Stuttgart 1959, S. 113 ff.; zit. Schmengler, F.E. (108)
- 21) Davis, J.S.: Protein Studies in Atrophic (Rheumatoid) and Hypertrophic Arthritis. J. Lab. & Clin. Med. 21, 478 (1935); zit. Dresner, E. (25)
- 22) Dawson, J.E. and Salt, H.B.: Creatine Metabolism in Arthritis. Ann. Rheumat. Dis. 11, 23 (1952); zit. Dresner, E. (25)
- 23) Dean: zit. Schmengler, F.E. (107); zit. Fornet (1934)
- 24) Dresner, E.: Aetiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Am. J. Med. 18, 74 (1955)
- 25) Dresner, E.: Some Current Concepts of the Etiology of Rheumatoid Arthritis. J. Chron. Dis. 5, 612 (1957)
- 26) Eaton, M.D., Murphy, W.D. et Hanford, V.L.: J. exp. Med. 79, 539 (1944); zit. Schmengler, F.E. (108)
- 27) Eickhoff: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 28) Epstein: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 29) Eule, B.: Dissertation, München, in Vorbereitung
- 30) Fajans, S.S. u. Mitarb.: The Diagnostic Value of Sodium Tolbutamide in Hypoglycemic States. J. Clin. Endocrinology and Metabolism 21, 371 (1961)
- 31) Fiessinger, N.: J. Physiol. Path. gin.: 10, 671 (1908); zit. Schmengler, F.E. (108)
- 32) Findlay, G.M., Martin, N.H. and Mitchel, J.B.: Lancet 247, 365 (1944); zit. Schmengler, F.E. (108)
- 33) Flynn, J.E. and Irish, O.J.: Blood Sugar Level Following Intravenous Glukose in Rheumatoid Arthritis. Science 104, 344 (1946); zit. Dresner, E. (25)
- 34) Fornet: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 35) Frimberger: Med. Welt 678 (1940); zit. Schmengler, F.E. (103)
- 36) Gajdusek, D.C.: An "Autoimmune" Reaktion Against Human Tissue Antigens in Certain Acute and Chronic Diseases. Arch. Int. Med. 101, 9 (1958); zit. Schmengler, F.E. (108)

- 37) Gamp, A., Gros, H., Kirnberger, E.J. und Bopp, A.: Störungen der Leberfunktion bei chronisch-rheumatischen Erkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 80, 782 (1955); zit. Eule, B. (29)
- 38) Gáspárdy, G. und Vida, M.: Über den Zusammenhang zwischen dem Blutzucker und Serumtryptophan bei chronischer Polyarthrit. Ztschr. Rheumaforsch. 18, 451 (1959)
- 39) Gear, J.: Auto-Antikörper und das hyperreaktive Stadium in der Pathogenese von Krankheiten. Eine Diskussion einer Hypothese. Acta med. Scand. Stockh. 152, Suppl. 306, 39 (1955); zit. Schmengler, F.E. (108)
- 40) Gitter, A., Heilmeyer, L.: Taschenbuch klin. Funktionsprüfungen, G. Fischer, Stuttgart (1958), dort weitere Literaturangaben
- 41) Gitter, A., Heilmeyer, L.: Taschenbuch klinische Funktionsprüfungen, G. Fischer, Jena 1960
- 42) Grassmann, W., Hannig, K.: Einfaches Verfahren zur Analyse der Serumproteine und anderer Proteingemische. Naturw. 37, 496 (1950)
- 43) Grassmann, W., Hannig, K.: Ein quantitatives Verfahren zur Analyse der Serumproteine durch Papierelektrophorese. Ztschr. phys. Chemie 290, 1 (1952)
- 44) Grob, D., Lilienthal, J.L., Harvey, A.M. and Jones, B.F.: Administration of Di-iso-propyl Fluorophosphate (DFP) to Man: Effect on Plasma and Erythrocyte Cholinesterase, etc.. Bull. Johns Hopkins Hosp. 81, 217 (1947); zit. Dresner, E. (25)
- 45) Gros, H.: Leberfunktionsstörungen bei rheumatischen Erkrankungen. Schweizerische Med. Wschr. 87, 999 (1957)
- 46) Hajos und Nemeth: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 47) Hansen, K.: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 48) Havens, W.P. und Eichmann, H.L.: J. Immunol. 64, 349 (1950); zit. Schmengler, F.E. (108)
- 49) Henning, N.: Klinische Laboratoriumsdiagnostik, Urban und Schwarzenberg, München-Berlin (1960), dort weitere Literaturangaben.

- 50) Hepburn, J.S., Warter, P.J. and Rosenstein, G.: Liver Function in Arthritis Measured by the Hippuric Acid Test. *Rev. Gastroenterol.* 10, 126 (1943); zit. Dresner, E. (25)
- 51) Hoff, F. u. Mitarb.: *Klin. Phys. und Path.*, G. Thieme, Stuttgart 1962
- 52) Hulot et Ramone: *C.R. Soc. de Biol.* 53, 1133 (1901); zit. Schmengler, F.E. (108)
- 53) Joannovics: zit. Schmengler, F.E. (107, 108)
- 54) Jessar, R.A.: Neue Fortschritte über Grundlagen und klinischen Verlauf der rheumatischen Arthritis. *Klin. Wschr.* 36, 998 (1958)
- 55) Kaege: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 56) Káldor, A. and Pogátsa, G.: The direct hepatic Action of Oral Hypoglycemic Agents. 4^e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète. *Éditions Médecine et Hygiène*, Genève, Vol. I, 734 (10.-14. Juli 1961)
- 57) Kalk, H. und Wildhirt, E.: Probleme der chronischen Hepatitis. *Internist* 1, 141 (1960)
- 58) Katsch: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 59) Klinge, F.: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 60) Laine, V., Holopainen, T. und Koskinen, H.-M.: Leberfunktionsproben bei rheumatischer Arthritis. *Acta Rheum. Scand.* Vol. I, Fasc. 3 (1955). Ref. in *Materia Medica Nordmark VIII*, 91 (1956)
- 61) Lefkovits, A.M. and Farrow, J.I.: The Liver in Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheumat. Dis.* 14, 162 (1955); zit. Dresner, E. (25)
- 62) Lefkovits, A.M. und Farrow, J.I.: zit. Voit, K. und Gamp, A.: *Der Rheumatismus*, Enke, Stuttgart, 1958
- 63) Lemon, H.M., Chasen, W.H. and Looney, J.M.: Abnormal Glycine Metabolism in Rheumatoid Arthritis. *J. Clin. Invest.* 31, 993 (1952); zit. Dresner, E. (25)
- 64) Letterer und Stickl: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 65) Lövgren, O.: Rheumatoide Arthritis und Leber. *Ann. med. int. Fenn.* 42, 42 (1953). Ref. *Schweiz. med. Wschr.* 83, 1269 (1953)

- 66) Loncope: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 67) Lübken, W.: Diabetes mellitus, Hippokrates, Stuttgart (1960)
- 68) Lühr, K. und Finkenstein, U.: Wirkungsmechanismen der Aubiol-
Behandlung bei primär- und sekundär-chronischem Rheu-
matismus. Med. Klin. 48, 568 (1953)
- 69) Manwaring: zit. Schmengler, F.E. (107, 108)
- 70) Manetti, C., Rivano, R.: L'inform. med. 5, 136 (1951); zit.
Eule, B. (29)
- 71) Martin und Croizat: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 72) Martini, G.A.: Über Polyarthritits im Vorstadium der Inoku-
lationshepatitis. Dtsch. med. Wschr. 75, 1464
(1950)
- 73) Meessen und Merkl: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 74) Mehnert, H., Mathies, H., Heinsius, M. und Seitz, W.:
Untersuchungen über den diagnostischen Wert der
intravenösen Belastung mit Tolbutamid. Klin. Wschr.
40, 1218 (1962)
- 75) Metalnikoff u. Lemaire et Debray: Les avec Auto-Anticorps.
Paris 1955; zit. Schmengler, F.E. (108)
- 76) Meyer-Kramer: zit. Schmengler, F.E. (107, 108)
- 77) Miles, J.A.R.: Brit. J. exp. Path. 27, 25 (1946); zit.
Schmengler, F.E. (108)
- 78) Mohnike, G. und Knitsch, W.: zit. Lübken, W. (67)
- 79) Movitt, E.R. and Davis, A.E.: Liver Biopsy in Rheumatoid
Arthritis. Am. J. M. Sc. 226, 516 (1953); zit.
Dresner, E. (25)
- 80) Movitt, E.R. und Davis, A.E.: zit. Voit, K. und Gamp.A.:
Der Rheumatismus, Enke, Stuttgart 1958
- 81) Mück, G.R.: Dissertation, Med. Akad. Düsseldorf (1954)
Leberschäden bei Infektionskrankheiten.
- 82) Müller, F. - Seifert, O.: Taschenbuch der medizinisch kli-
nischen Diagnostik, J.F. Bergmann, München 1959
- 83) Oberdisse, K., Blank, H. und Hüter, K.A.: Die Erfassung
praediabetischer Zustände. Klin. Wschr. 40,
446 (1962)
- 84) Olitzky, L. und Wernkoff, H.: J. infect. Dis. 77, 60 (1945);
zit. Schmengler, F.E. (108)

- 85) Paul und Roth: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 86) Pemberton, R., Foster, G.L.: Studies on Arthritis in the Army Based on 400 Cases. III, Arch. Int. Med. 25, 243 (1920); zit. Dresner, E. (25)
- 87) Pentimalli: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 88) Pfeffer, K.H., Fuchs, K.J., Michel, w. und Foerder, H.-K.: Die Wirkung von i.v. und oral verabreichtem N₁-sulfanilyl-N₂-n-butyl-carbamid (BZ 55) auf den Blutzucker bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden. Ärztl. Wschr. 12, 260 (1957)
- 89) Pfeiffer, E.F.: Grundlagen und Perspektiven der oralen Diabetestherapie mit Sulfonylharnstoffen. 4^e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète. Éditions Médecine et Hygiène, Genève, Vol. I, 671 (10.-14. Juli 1961)
- 90) Pick und Hashimoto: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 91) Popper, H. und Schaffner, F.: Die Leber, Struktur und Funktion, G. Thieme, Stuttgart (1961)
- 92) Poynton und Schiesinger: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 93) Pribam: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 94) Pucinelli: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 95) Rawls, W.B., Weiss, S. and Collins, V.L.: Liver Function in Rheumatoid (Chronic Infections) Arthritis: Preliminary Report, Ann. Int. Med. 10, 1021 (1936); zit. Dresner, E. (25)
- 96) Reckendorf, H.K.: Ältere und neuere Testverfahren zur Diagnose des Diabetes mellitus. Therapie des Monats 11, 2 (1961)
- 97) Riva, G.: Das Serumweißbild. H. Huber, Bern, Stuttgart, (1960)
- 98) Robinson, G.L.: A Study of Liver Function and Plasma Volume in Chronic Rheumatism by Means of Phenol-tetrbromphthalein Sodium Sulphonate. Ann. Rheumat. Dis. 3, 207 (1943); zit. Dresner, E. (25)
- 99) Roy, L.M.H., Wigzell, F.W., Demers, R., Sinclair, R.J.G., Duthie, J.J.R., Atherden, S.M. and Marrian, G.F.: Liver Function in Relation to Possible Abnormalities of Steroid Metabolism in Rheumatoid Arthritis. Ann. Rheumat. Dis. 14, 183 (1955); zit. Dresner, E. (25)

- 100) Salt, H.B.: Serum Globulin Fractions in Chronic Rheumatic Diseases. Clin. Chem. 2, 35 (1956); zit. Dresner (25)
- 101) Scheiffarth, F. und Berg, G.: zit. Schmengler, F.E. (108)
- 102) Scheiffarth, F., Frenger, W. und Brichzy, W.: Kollodium-Präcipitinreaktion und Erythrocytenagglutinationsreaktion. (Vergleichende Untersuchungen zum Nachweis von Organ-Autoantikörpern.) Klin. Wschr. 33, 445 (1955); zit. Schmengler, F.E. (108)
- 103) Schmengler, F.E.: Die Bedeutung der Allergie für die Genese parenchymatöser Leberschädigungen. Klin. Wschr. 24/25, 417 (1947)
- 104) Schmengler, F.E.: Über rheumatische Hepatopathien. Medizinische 1553 (1952)
- 105) Schmengler, F.E.: Allergie und Leber. Dtsch. med. Wschr. 78, 1539 (1953)
- 106) Schmengler, F.E.: Neue Erkenntnisse zur Pathogenese der chronischen Hepatopathie. Medizinische 818 (1956)
- 107) Schmengler, F.E.: aus: Hansen, K.; Allergie, G. Thieme, Stuttgart (1957), 704-728
- 108) Schmengler, F.E.: Autoantikörper in der Genese der Lebererkrankungen. Regensburger Jahrbuch f. ärztl. Fortbildung, VIII, 1 (1959/60)
- 109) Schmid, J.: Beitrag zur Leberfunktion bei primär chronischer Polyarthritits. Med. Klin. 48, 1322 (1953)
- 110) Schmidt: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 111) Seitz, W.: Die klinische Bedeutung und die Methodik der Serumlabilitätsreaktionen. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 66, 617 (1960)
- 112) Short, Ch.L.: Rheumatoid Arthritis: Historical Aspects, J. chron. Diseases 10, 367 (1959)
- 113) Steffen u. Mitarb.: zit. Schmengler, F.E. (108)
- 114) Steinberg, C.L. and Suter, L.C.: Phosphatase Activity in Chronic Arthritis. Arch. Int. Med. 64, 483, 1939; zit. Dresner (25)

- 115) Stoia, J.: Rheumatismus und Verdauungsstörungen. Das Deutsche Gesundheitswesen, 13, 29 (1958)
- 116) Sunner: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 117) Svartz, N. and Olhagen, B.: Electrophoretic Analysis of Proteins in Articular Rheumatism. Acta med. scand. 130, 456 (1948); zit. Dresner, E. (25)
- 118) Taubner, A.: Zur Bedeutung der perkutanen Leberbiopsie bei der primär chronischen Polyarthrititis. Ztschr. Rheumaforsch. 20, 192 (1961)
- 119) Taubner, A.: Bericht über 100 biotisch untersuchte "Rheumalebern". Rheuma-Kongress Bad Ragaz (Schweiz) 18.-20.10.1962
- 120) Trutschel, w. und Fröhlich, D.: Leberveränderungen bei rheumatischen Krankheiten. Münch. med. Wschr. 95, 1251 (1953)
- 121) Unger, R.H. und Madison, L.L.: A New Diagnostic Procedure for Mild Diabetes Mellitus, Diabetes, N. Y. 7, 6 (1958)
- 122) Unger, R.H. und Madison, L.L.: Comparisons of Response to intravenously Administered Sodium Tolbutamide in Mild Diabetic and Nondiabetic Subjects. J. Clin. Invest. 37, 627 (1958)
- 123) Vaubel: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 124) Voit, K.: Zur Klinik des Rheumatismus. Med. Klin. 56, 421 (1961)
- 125) Volhard und Basler: Bruns Beitr. 170, 77 (1939); zit. Schmid, J. (109)
- 126) Vorlaender, K.O.: zit. Schmengler, F.E. (108)
- 127) Vorlaender, K.O.: Das Auto-Immunisierungsproblem bei Nieren- und Lebererkrankungen in klinischer Sicht. Dtsch. Arch. klin. Med. 202, 253 (1955)
- 128) Vorlaender, K.O.: Auto-Antikörper gegen Bindegewebe und Muskulatur. 68. Tagung der Dtsch. Ges. Inn. Med., Wiesbaden, 30.4.-3.5.1962
- 129) Waetjen: zit. Schmengler, F.E. (107)
- 130) Wallerstein, R., Vallee, B. and Turner, L.: Possible Relationship of the Pleuropneumonia like Organisms to Reiter's Disease, Rheumatoid Arthritis

- and Ulcerative Colitis. J. Infect. Dis. 79, 134 (1946); zit. Dresner, E. (25)
- 131) Wells, B.B., Lowry, R.D. and Ross, S.W.: Laboratory Procedures for Rheumatoid Arthritis; Critical Survey of Tests Used in Diagnosis and Treatment. Am. J. Clin. Path. 21, 423 (1951); zit. Dresner, E. (25)
- 132) Witebsky, E.: Immunologie und klinische Bedeutung der Autoantikörper. 68. Tagung der Dtsch. Ges. Inn. Med. Wiesbaden, 30.4.-3.5.1962
- 133) Wuhrmann, F. und Wunderly, Ch.: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Bann Schwabe, Basel-Stuttgart (1957), dort weitere Literaturangaben.

Herrn Professor Dr. med. W. Seitz bin ich für die Überlassung des Themas sehr dankbar.

Besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. med. H. Mathies, sowie Herrn Dr. med. H. Mehnert, für die Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit aussprechen.

Lebenslauf

Am 5. Februar 1939 wurde ich, Margarete Heinsius, als Tochter des Textilkaufmanns Hans-Gerhard Heinsius und seiner Frau Käthe, geb. Spangenberg, in Halberstadt am Harz geboren. Im April 1945 wurden bei dem Luftangriff auf Halberstadt unsere Geschäftshäuser vollständig zerstört. Mein Vater wurde einige Monate später von Russen erschossen.

Von 1945 bis zum Juli 1953 besuchte ich die Grundschule, anschließend vier Jahre lang die Käthe-Kollwitz-Oberschule zu Halberstadt und bestand dort im Mai 1957 mein Abitur. Ich entschloß mich, Medizin zu studieren, und wurde im September 1957 in die medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin aufgenommen. Nach zwei Semestern legte ich dort das Vorphysikum ab. Nach dem vierten Semester begann ich im Sommer 1959 die Ärztliche Vorprüfung mit dem Fach Anatomie, mußte dann aber mit meiner Familie aus politischen Gründen Mitteldeutschland verlassen. Im September 1959 wurden wir als Flüchtlinge in die Bundesrepublik Deutschland aufgenommen.

Mein dadurch unterbrochenes Studium konnte ich schon im November 1959 an der Ruprecht-Karl-Universität zu Heidelberg wieder aufnehmen. Im Februar 1960 bestand ich dort die Ärztliche Vorprüfung. Dort belegte ich auch noch zwei klinische Semester und wechselte dann zum Sommersemester 1961 an die Ludwig-Maximilians-Universität zu München über. Hier studierte ich die folgenden klinischen Semester.

Mit Ablegung der Ärztlichen Prüfung im Wintersemester 1963/64 beendete ich mein medizinisches Studium an der Universität München.

